

SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI LITHIUMLANGZEITPATIENTEN

Herbert STEINBÖCK

1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hippus

SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI LITHIUMLANGZEITPATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert STEINBÖCK
aus München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universitätsklinik München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann



Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Hippius für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. W. Greil danke ich für seine unermüdliche Unterstützung, die das Entstehen dieser Arbeit ermöglicht hat.

Schließlich bin ich Herrn Prof. Dr. P. Bottermann sowie Frl. U. Henderkott, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der TU München, für die Durchführung der endokrinologischen Labormessungen zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Lithium-bedingte Hypothyreose als Problem	1
1.2. Fragestellung der Arbeit	3
2. <u>Methodik</u>	5
2.1. Untersuchungsgruppe	5
2.2. Kontrollgruppe	7
2.3. Untersuchungsmethoden	7
2.3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	7
2.3.2. Strumabeurteilung	8
2.3.3. Laboruntersuchungen	9
2.3.3.1. Gesamt-T ₄	9
2.3.3.2. Gesamt-T ₃	9
2.3.3.3. Schilddrüsen-Autoantikörper	10
2.3.3.4. TSH	10
2.4. Bestimmung der Lithium-Spiegel im Blut	11
2.5. Elektroenzephalogramm	12
2.6. Psychiatrischer Befund	12
2.6.1. v. Zerssen-Selbstbeurteilungsbogen	12
2.6.2. Hamilton-Meßskala für Depressionen	13
2.6.3. Bogen zur Erfassung der subjektiven Lithium- nebenwirkungen und für hypo- bzw. hyperthyreo- te Symptome	13
2.6.4. Katamnese	17

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
2.7. Stabilität der Ergebnisse des TRH-Tests	22
2.8. Statistik	23
3. <u>Ergebnisse</u>	25
3.1. Schilddrüsenfunktion in Untersuchungs- und Kontrollgruppe	25
3.1.1. Struma	26
3.1.2. Periphere Schilddrüsenhormone	28
3.1.3. Schilddrüsen-Autoantikörper	29
3.1.4. TRH-Test	30
3.1.5. Beziehung zwischen TSH_1 und ΔTSH	32
3.1.6. Zentrale und periphere Schilddrüsenhormone	32
3.2. Schilddrüsenfunktion in der Untersuchungs- gruppe - mögliche Einflüsse	35
3.2.1. Geschlecht	35
3.2.2. Alter	36
3.2.3. Blutchemie	36
3.2.3.1. Cholesterin	36
3.2.3.2. Natrium und Kalium	37
3.2.3.3. Harnstoff und Kreatinin	38
3.2.4. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Lithium selbst	39
3.2.4.1. Lithium-Präparat	40
3.2.4.2. Intra-/extrazellulärer Lithiumspiegel	41

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
3.2.4.3. Lithiumdauer	42
3.2.5. Zusatzmedikation	42
3.2.6. Elektroenzephalogramm	44
3.2.7. Psychiatrische Diagnose	44
3.2.8. Psychiatrischer Befund	45
3.2.8.1. Depressive Verstimmung am Testtag	45
3.2.8.2. Somatische Beschwerden am Testtag	46
3.2.8.3. Psychiatrischer Zustand ohne und mit Schilddrüsenhormon-Substitution	49
3.3. Stabilität der Ergebnisse des TRH-Tests	52
4. <u>Diskussion</u>	55
4.1. Vorbemerkung	55
4.2. Schilddrüsenfunktion in Untersuchungs- und Kontrollgruppe	56
4.3. Überwachung der Schilddrüsenfunktion	59
4.4. Schilddrüsenfunktion in der Untersuchungs- gruppe - mögliche Einflüsse	63
4.4.1. Geschlecht	63
4.4.2. Alter	63
4.4.3. Blutchemie	63
4.4.3.1. Cholesterin	63
4.4.3.2. Natrium und Kalium	64
4.4.3.3. Harnstoff und Kreatinin	65

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
4.4.4. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Lithium selbst	66
4.4.4.1. Lithium-Präparat	66
4.4.4.2. Intra-/extrazellulärer Lithiumspiegel	68
4.4.4.3. Lithiumdauer	68
4.4.5. Zusatzmedikation	69
4.4.6. Elektroenzephalogramm	70
4.4.7. Psychiatrische Diagnose	71
4.4.8. Psychischer Befund	74
4.4.8.1. Depressive Verstimmung am Testtag	74
4.4.8.2. Somatische Beschwerden am Testtag	75
4.4.8.3. Psychiatrischer Zustand ohne und mit Schilddrüsenhormon-Substitution	76
4.5. Schlußfolgerungen	78
5. Zusammenfassung	81
6. Literaturverzeichnis	84
7. Lebenslauf	95

1. EINLEITUNG

1.1. Lithium-bedingte Hypothyreose als Problem:

Im Jahre 1949 entdeckte der Australier Cade eine antimanische Wirkung bei der Gabe von Lithiumsalzen (10). In der Folgezeit konnten insbesondere dänische Forscher wie Schou und Baastrup nachweisen, daß langfristige Lithium-Gabe einen Großteil ihrer manisch-depressiven Patienten sowohl vor manischen als auch vor depressiven Rückfällen weitgehend schützt (60, 4, Überblick bei 25).

Gerade aufgrund der Verwendung von Lithium als Langzeitmedikament gewinnt die Untersuchung von Nebenwirkungen eine besondere Bedeutung (Überblick bei 62; über mögliche Einflüsse auf die Niere siehe 3). Eine dieser Nebenwirkungen ist das Auftreten einer Struma mit oder ohne Hypothyreose.

Zwar besteht über diese antithyreoidale Wirkung von Lithium im Grundsatz bei allen Untersuchern Übereinstimmung (Überblick bei 37). Dagegen weichen die Zahlenangaben über die Häufigkeit des Auftretens von Lithium-induzierter Struma bzw. Hypothyreose zum

Teil sehr stark voneinander ab. So fand Schou (61) eine Struma-Häufigkeit von nur 4%, während Berens und Wolff (7) über eine solche von 18% berichten. Bei Messung der Serumspiegel von Thyreotropin (=TSH = Thyroid stimulating hormone), das als derzeit empfindlichster Parameter der Schilddrüsenfunktion gilt, fand Lindstedt (46) erhöhte Werte bei lediglich 10% der Lithiumpatienten; dagegen zeigten in einer Untersuchung von Emerson (17) 30% der Patienten erhöhte TSH-Spiegel, und in der Arbeit von McLarty (44) war das TSH bei 14 von 17 Patienten durch TRH (= Thyrotropin releasing hormone) übernormal stimulierbar.

Neben der daraus resultierenden Schwierigkeit, eine allgemeine Vorstellung über das Hypothyreose-Risiko unter Lithium-Behandlung zu gewinnen, stellt sich speziell bayrischen Psychiatern die Frage, ob eine Lithium-Gabe in einem endemischen Struma-Gebiet eventuell nur unter zusätzlicher Schilddrüsenhormon-Substitution vertretbar ist, oder ob eine Lithium-Behandlung in einem endemischen Struma-Gebiet keine zusätzlichen Risiken für die Schilddrüse mit sich bringt.

Schließlich hat die antithyreoidale Wirkung von

Lithium auch noch einen mehr theoretischen Aspekt. Es ist mehrfach die Beobachtung gemacht worden, daß bei depressiven Patienten der TSH-Anstieg nach TRH-Injektion gegenüber Gesunden vermindert ist (39, 57, 65, 14, 67). Da Lithium zu affektiver Stabilisierung und - jedenfalls bei einem Teil der Patienten - zu TSH-Erhöhung führt, könnte durchaus ein Zusammenhang zwischen der rückfallsprophylaktischen Haupt- und der antithyreoidalen „Neben“-Wirkung bestehen.

1.2. Fragestellung der Arbeit:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit leitet sich aus den geschilderten Problemen ab.

Es sollte die Häufigkeit von Schilddrüsen-Funktionsstörungen bei den Patienten unserer Lithiumambulanz untersucht werden; der Einzugsbereich dieser Ambulanz stellt gleichzeitig ein Beispiel für ein endemisches Struma-Gebiet dar.

Die Schilddrüsenfunktion der Lithiumpatienten sollte mit einer Kontrollgruppe von Patienten verglichen werden, welche kein Lithium erhielten, jedoch den gleichen diagnostischen Gruppen zugeordnet

waren und in demselben endemischen Struma-Gebiet wohnten.

Dabei sollte die Schilddrüsenfunktion vor allen mit dem sog. TRH-Test erfaßt werden, der zur Zeit als besonders empfindlicher Indikator für Störungen der Schilddrüsenfunktion gilt (z.B. 55). Auch sollte die Frage beantwortet werden, ob im Rahmen der Schilddrüsenüberwachung von Lithiumpatienten die Anwendung des TRH-Tests erforderlich ist oder ob die Aussagekraft einfacherer Methoden ausreicht.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und der Dauer der Lithium-Behandlung festzustellen ist. Auch ein möglicher Einfluß von zusätzlich zum Lithium gegebenen Medikamenten sollte untersucht werden.

Schließlich sollte gefragt werden, ob die Schilddrüsenfunktion mit dem psychischen Zustand der Patienten korreliert.

Bei einigen Patienten, die mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden, sollte der Einfluß dieser Substitutionstherapie auf die Befunde der Schilddrüsen-Funktionstests und auf den psychischen Befund untersucht werden.

2. METHODIK

2.1. Untersuchungsgruppe (Tabelle 1):

Im Zeitraum vom Februar 1977 bis Mai 1978 wurden 88 Patienten der Lithiumambulanz an der Universitätsnervenklinik München untersucht. Voraussetzung für die Aufnahme eines Patienten in die Studie war (neben informiertem Einverständnis), daß er seit mindestens 3 Monaten Lithium erhielt. Darüberhinausgehende Ausschlusskriterien wurden nicht verwendet. Von den 214 Patienten der Lithiumambulanz konnten somit ungefähr 41% erfaßt werden.

	Lithiumpat.	Kontrollpat.
Patientenzahl	n = 88	n = 40
Geschlecht	56♀ / 32♂	27♀ / 13♂
Alter	19J.-76J. (x=45,9J.)	21J.-68J. (x=43,4J.)
Lithium seit	3Monaten-8Jahren (x=27,4±20,7Mon.)	-
Lithium-Serum-Spiegel (mequ./l)	0,4 - 1,0 (x=0,7±0,1)	-
Tabelle 1: Untersuchungs-und Kontrollgruppe		

Die Untersuchungsgruppe bestand aus 56 Frauen und 32 Männern, die ein durchschnittliches Alter von 43,9 Jahren (zwischen 19 und 76 Jahren) aufwiesen. Diagnostisch handelte es sich um 33 Patienten mit monopolar psychotischer Depression (ICD-Nr.[†]) 296.2), 20 Patienten waren bipolar depressiv (ICD-Nr. 296.3), 8 Patienten zeigten einen ausschließlich manischen Verlauf (ICD-Nr. 296.1), 2 waren als Involutionsdepressionen bezeichnet (ICD-Nr. 296.0), 15 als schizoauffektiv (ICD-Nr. 295.7), mit sonstigen Diagnosen waren 10 Patienten belegt (ICD-Nr. 295.1, 295.3, 295.4, 295.8, 299).

Die Patienten wurden im Mittel seit 27,4 Monaten (zwischen 3 Monaten und 96 Monaten) mit Lithium behandelt. Der Lithium-Serum-Spiegel betrug im Durchschnitt 0,69 mval/l (zwischen 0,43 und 0,97 mval/l). Die meisten Patienten (79%) erhielten das Lithiumkarbonat-Präparat Quilonum retard, daneben wurden Lithium-Duriles (Lithiumsulfat, 15%) sowie Hypnorex (Lithiumkarbonat, 6%) gegeben.

15 der Lithiumpatienten (17%) standen unter zusätzlicher Behandlung mit Antidepressiva, 27 Patienten (30,7%) unter Neuroleptika. 9 Patienten (10%) erhielten bereits bei der ersten Untersuchung zur

[†]) Die in der vorliegenden Arbeit angegebenen ICD-Nr. entsprechen der 4. Auflage des Diagnosenschlüssels, Springer Verlag 1975.

Strumabehandlung Schilddrüsenhormone.

2.2. Kontrollgruppe (Tabelle 1):

Als Kontrollgruppe dienten 40 stationäre Patienten mit affektiven Erkrankungen (monopolare und bipolare Depressionen) und mit schizoaffektiven Psychosen. Die Kontrollgruppe bestand aus 27 Frauen und 13 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 43,4 Jahren (zwischen 21 und 68 Jahren). Untersuchungs- und Kontrollgruppe waren also hinsichtlich Geschlechtsverteilung und Alter vergleichbar. Die Patienten der Kontrollgruppe waren nicht mit Lithium, jedoch meist mit anderen Psychopharmaka (vorwiegend mit Antidepressiva) vorbehandelt.

2.3. Untersuchungsmethoden:

2.3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials:

Die Patienten von Untersuchungs- und Kontrollgruppe wurden mindestens einmal untersucht. Neben der üblichen klinischen Untersuchung wurde die Schilddrüse durch Inspektion und Palpation beurteilt. Folgende Blutentnahmen wurden vorgenommen: 10 ml

Blut für die Bestimmung des Lithiumspiegels, 10 ml für allgemeine Blutchemie (Elektrolyte, Transaminasen, Blutbild, Cholesterin, Harnstoff) und 10 ml für die Schilddrüsenwerte (Gesamt-T₄, RIA-T₃, TSH). 25 Minuten nach schneller Injektion von 200 µg TRH (0,2 mg Relefact-TRH, Fa. Hoechst) wurden weitere 10 ml Blut für die zweite TSH-Bestimmung entnommen. Sämtliche Untersuchungen erfolgten vormittags, um insbesondere circadiane Schwankungen des TSH-Spiegels auszuschließen (53, 68). Aus Gründen der Zumutbarkeit - viele Patienten hatten längere Anfahrtswege zur Klinik - und im Hinblick auf die verwendeten Labormethoden konnte darauf verzichtet werden, von den Patienten Nüchternheit zu verlangen.

2.3.2. Strumabeurteilung:

Die Strumabeurteilung erfolgte gemäß der WHO-Nomenklatur (1): Unter Struma I⁰ wird demnach verstanden, daß die Schilddrüse bei zurückgebeugtem Hals tastbar, jedoch bei normaler Kopfhaltung nicht sichtbar ist. Bei einer Struma II⁰ ist die Schilddrüse bei normaler Kopfhaltung sichtbar. Von einer Struma III⁰ wird gesprochen, wenn die deutlich sichtbare Struma zu lokalen Stauungs- und Kompressionszeichen führt.

2.3.3. Laboruntersuchungen:

An Laboruntersuchungen wurden im Klinikum Rechts der Isar durchgeführt: Gesamt- T_4 , RIA- T_3 , Schilddrüsen-Autoantikörper und TRH-Test.

2.3.3.1. Gesamt- T_4 : Gesamt-Thyroxin (T_4) wurde mit Hilfe einer Proteinbindungsmethode (Abwandlung von „Tetralute“) bestimmt. Ihr Prinzip besteht in folgendem (2): T_4 wird mit Hilfe einer Sephadex-G 25-Säule aus dem Serum extrahiert. Das extrahierte T_4 wird gemeinsam mit einem dazugegebenen radioaktiven ^{125}J -Thyroxin-Tracer an das Sephadex gebunden. Nach Zugabe von Thyroxinbindendem Protein (TBP) stellt sich ein Gleichgewicht her zwischen der Bindung an Sephadex und an TBP. Das an TBP gebundene T_4 wird ausgewaschen. Der Quotient aus dem an Sephadex gebundenen T_4 nach Auswaschung zu dem ursprünglich an Sephadex gebundenen T_4 wird durch Messung der Radioaktivität vor TBP-Zugabe und nach Auswaschung ermittelt. Der ermittelte Quotient wird zu der Standardkurve in Beziehung gesetzt, welche mit Hilfe eines Standardserums mit bekannter T_4 -Konzentration aufgestellt werden kann. Damit wird die Serum- T_4 -Konzentration gefunden.

2.3.3.2. Gesamt- T_3 : Gesamt-Trijodthyronin (T_3) wurde

radioimmunologisch bestimmt (T_3 -RIA-Test). Das Prinzip besteht in folgendem (54): T_3 wird aus dem Patientenserum extrahiert. Radioaktiv markiertes ^{125}J - T_3 wird zugesetzt und mit einem gegen T_3 gerichteten Antikörper inkubiert. Je höher der Serum- T_3 -Spiegel, umso weniger ^{125}J - T_3 wird an den Antikörper gebunden.

2.3.3.3. Schilddrüsen-Autoantikörper: Die Titer-Bestimmung der Thyreoglobulin-Autoantikörper erfolgte als Hämagglutinationstest nach folgendem Prinzip (69): Man geht aus von Thyreoglobulin, das aus menschlichem Schilddrüsenengewebe gewonnen und an Schaferythrozyten gekoppelt ist. Dazu wird das zu untersuchende Serum zugegeben. Falls das Serum Thyreoglobulin-Autoantikörper enthält, erfolgt eine Agglutination der mit Thyreoglobulin besetzten Schaferythrozyten.

2.3.3.4. TSH: Thyreotropin (TSH) wurde radioimmunologisch bestimmt (36): Dem Serum mit der zu bestimmenden TSH-Konzentration zusammen mit einer bekannten Menge von radioaktiv markiertem TSH ($=TSH^*$) wird Kaninchenserum zugegeben, das einen Antikörper gegen TSH (TSH-Ak) enthält. Nach einer Inkubationszeit bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex

zwischen TSH bzw. TSH^* und TSH-Ak aus; je mehr TSH das zu untersuchende Serum enthält, umso weniger radioaktives TSH^* wird in dem Antigen-Antikörper-Komplex gebunden, und umso mehr radioaktives TSH^* wird ungebunden bleiben. Um gebundenes und freies TSH^* zu trennen, gibt man einen zweiten Antikörper (Eselserum, das Antikörper gegen Kaninchenserum enthält) dazu, der den ersten Antikörper spezifisch bindet. Durch Filtration können sodann gebundenes und freies TSH^* voneinander getrennt werden. Die Radioaktivität des Präzipitats wird im γ -Zähler gemessen. Aus einer Eichkurve läßt sich die gesuchte TSH-Konzentration ermitteln.

2.4. Bestimmung der Lithium-Spiegel im Blut:

Die Bestimmung der Lithium-Konzentration erfolgte durch Atomabsorptionsspektralphotometrie. Es wurde die Lithium-Konzentration nicht nur im Serum, sondern auch in den Erythrozyten gemessen, da die intraerythrozytäre Konzentration mit der Lithium-Konzentration im Gehirn besser korrelieren soll als die „extraerythrozytäre“ Serum-Konzentration (21). Der Quotient aus intra- zu extraerythrozytärer Lithium-

Konzentration ist bei jedem Patienten relativ konstant, und man vermutet als Ursache dafür einen genetisch festgelegten Membranfaktor (16).

2.5. Elektroenzephalogramm:

Bei einem Teil unserer Lithiumpatienten wurde vor Durchführung des TRH-Tests ein Elektroenzephalogramm abgeleitet. Die Auswahl der Patienten unterlag dabei keinen speziellen Kriterien, sondern wurde hauptsächlich von äußeren Umständen bestimmt (z.B. Bereitschaft des Patienten). Die Beurteilung der EEGs wurde in der üblichen Weise vorgenommen (z.B. 12).

2.6. Psychiatrischer Befund:

2.6.1. v.Zerssen-Selbstbeurteilungsbogen:

In der Regel vor Durchführung der Blutentnahme, also während der Wartezeit, füllten die Patienten die Befindlichkeitsskala von v.Zerssen aus. Zur Anwendung kam sowohl die Skala B-S als auch die Skala B-S'. Eine Unterscheidung beider Skalen ist nicht erforderlich: „Die beiden Parallelförmigkeiten ... korrelieren ... in der Höhe von 0,9 miteinander. Sie

können deshalb in Rahmen einer Längsschnittstudie demselben Patienten einzeln in beliebiger Reihenfolge vorgelegt werden." (73) Obwohl es sich bei unsrer Studie um eine Querschnittsuntersuchung handelt, für die die Befindlichkeits-Skalen im allgemeinen als „weniger geeignet" (73) gelten, nahmen wir sie in die Untersuchung auf. Denn im Gegensatz zu v.Zerssens Präzisierung („Querschnittsanalyse, etwa die differenzierte Erfassung der Beschwerden eines Falles oder der für eine Patientengruppe typischen Beschwerdekongstellatation") ging es uns nicht um eine differenzierte, sondern um eine summarische Erfassung der subjektiven Befindlichkeit.

2.6.2. Hamilton-Meßskala für Depressionen:

Am Ende der Untersuchung füllte der behandelnde Arzt die Hamilton-Meßskala für Depressionen aus. Als Hauptvorteil dieser Skala gilt ihr geringer Zeitaufwand (31). Ihr Zweck besteht in der Erfassung der Intensität des depressiven Syndroms (31) und diente uns daher als Kontrollparameter für die Ergebnisse des v.Zerssen-Bogens.

2.6.3. Bogen zur Erfassung der subjektiven Lithiumnebenwirkungen und für hypo- bzw. hyperthyreote Symptome:

Dieser Beschwerdebogen ist nebenstehend abgebildet (Tab.2). In alphabetischer Reihenfolge sind die Symptome aufgeführt, die nach allgemeiner Erfahrung (z.B. 62) als Nebenwirkung einer Lithium-Therapie aufzutreten pflegen, sowie die Symptome, welche - nach einer in der endokrinologischen Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar verwendeten Beschwerdeliste - bei hypo- bzw. hyperthyreoten Störungen üblicherweise zu erwarten sind. Dabei wurden die Beschwerden vom Referenten abgefragt und entsprechend den Aussagen des Patienten bewertet („gar nicht“, „gering“, „mittel“ oder „stark“). Für die Auswertung wurde jede dieser vier Bewertungen mit einer Zahl von 0 (= „gar nicht“) bis 3 (= „stark“) versehen. Die Zahlen, die so den Lithiumnebenwirkungen zugeordnet waren, wurden addiert, die Summe sollte ein Maß für subjektiv empfundene Nebenwirkungen der Lithiumbehandlung sein. Entsprechend wurde mit den Hypo- bzw. Hyperthyreose-Symptomen verfahren. Da sich einige Symptome überschneiden (z.B. kann „Haarausfall“ sowohl als eigentliche Lithiumnebenwirkung als auch als Hypothyreose-Symptom als auch als Hyperthyreose-Symptom auftreten), wurde jeder Begriff mit dem/den zuge-

Tabelle 2: Beschwerdebogen zur Erfassung der subjektiven Lithiumnebenwirkungen (0) und für hyper-(+) bzw. hypothyreote (-) Symptome				
	gar nicht	gering	mittel	stark
Adynamie (-)				
Akne (0)				
Angina pectoris (-)				
Appetitminderung (+-)				
Appetitsteigerung (+)				
Ataxie (0)				
Belastungsdyspnoe (+)				
Durchfall (0+)				
Durst (0+)				
Dysarthr. Störungen (0)				
Dyspnoe (-)				
Epileptif. Krämpfe (0)				
Episod. Verwirrtheit (0)				
Erbrechen (0)				
Ermüdbarkeit (+-)				
Exophthalmus (0+)				
Extrapyram. Störungen (0)				
Fader Mundgeschmack (0)				
Faszikuläre Zuckungen (0)				
Gedächtnisschwäche (0)				
Geistige Verlangsamg. (0)				
Gewichtsabnahme (+)				
Gewichtszunahme (C+-)				
Haarausfall (0+-)				
Häufiger Stuhlgang (+)				
Herzklopfen (+)				
Hyperkinesien (0)				

		gar nicht	gering	mittel	stark
Kälteempfindlichkeit	(+-)				
Konzentrationsschwäche	(0-)				
Libidoverlust	(0)				
Magenbeschwerden	(0)				
Merkschwäche	(0-)				
Müdigkeit	(0)				
Mundtrockenheit	(0)				
Muskelschmerzen	(-)				
Muskelschwäche	(0)				
Nervosität	(+)				
Obstipation	(+-)				
Ödeme, prätibial	(0-)				
Ödeme, andre	(0)				
Parästhesien	(0)				
Polyurie	(0)				
Potenzverlust	(0)				
Purigo	(0)				
Regelbeschwerden	(0)				
Schläfrigkeit	(0)				
Schweißneigung	(+)				
Schwindel	(0)				
Sehstörungen	(0)				
Struma	(0)				
Tremor	(0)				
Übelkeit	(0)				
Verlangsamung	(-)				
Vermehrtes Schwitzen	(0+)				
Vermindertes Schwitzen	(-)				
Wärmeempfindlichkeit	(+)				
Wortfindungsstörungen	(0)				

hörigen Symbol/en versehen. (wobei 0 = Lithiumnebenwirkung, + = Hyperthyreosesymptom, - = Hypothyreosesymptom).

2.6.4. Katamnese:

Im Verlauf der Studie ergab sich bei 8 Patienten - aufgrund der Ergebnisse des TRH-Tests - die Notwendigkeit, Schilddrüsenhormon zu substituieren. (Gegeben wurde Novothyral^R, das ein kombiniertes T₄/T₃-Präparat darstellt.) Wir nutzten diese Gelegenheit zur Nachprüfung einer bisweilen geäußerten Annahme, derzufolge die Verabreichung von Schilddrüsenhormon bei endogener Depression auch dann nützlich sein soll, wenn eigentlich von internistischer Sicht aus noch gar keine Indikation dafür vorliegt (z.B. 32). Auf unsern damit in Kauf genommenen scheinbaren methodischen Widerspruch wird noch eingegangen.

Es handelte sich um eine retrospektive, indirekte Methode, die sich hauptsächlich auf das Urteil des behandelnden Arztes und die daraus abgeleitete Medikation stützt: Wir definierten fünf „Remissionsgrade“, nämlich

Grad 0: stationäre Behandlung notwendig.

Grad 1: keine stationäre Behandlung notwendig; zu-

sätzlich zur Lithium-Gabe müssen Neuroleptika

Tabelle 3: Dosis-Liste für Psychopharmaka			
Chemische Kurzbezeichnung	niedrige Dosis bis (mg/die)	mittlere Dosis bis (mg/die)	hohe Dosis ab (mg/die)
Amitriptylin	75	150	> 150
Clomipramin	75	150	> 150
Clozapin	50	100	> 100
Diazepam	10	30	> 30
Dibenzepin	120	240	> 240
Doxepin	150	225	> 225
Flurazepam	5	30	> 30
Flupentixol	3	12	> 12
Fluphenazin	3	6	> 6
Fluspirilene	1/Woche	3/Woche	>3/Woche
Haloperidol	3	10	> 10
Imipramin	75	150	> 150
Lorazepam	1	3	> 3
Maprotilin	75	225	> 225
Mianserin	30	60	> 60
Penfluridol	10/Woche	60/Woche	>60/Woche
Perazin	150	300	> 300
Periciazin	30	80	> 80
Pimozide	2	4	> 4
Thioridazin	75	200	> 200
Tranylcypromin	1 Drag.	2 Drag.	> 2 Drag.

oder Antidepressiva in „mittlerer“ Dosierung gegeben werden.

Grad 2: zusätzlich zur Lithium-Gabe müssen Neuroleptika oder Antidepressiva in „niedriger“ Dosierung gegeben werden.

Grad 3: zusätzlich zur Lithium-Gabe müssen regelmäßig Schlafmittel bzw. Tranquilizer gegeben werden.

Grad 4: „Vollremission“, d.h. eine Gabe von Psychopharmaka zusätzlich zum Lithium ist nicht erforderlich.

Die Begriffe „mittlere“ und „niedrige“ Dosierung (und „hohe“ Dosierung, was wir jedoch mit der Dosierung gleichsetzen, welche nur bei stationärem Klinikaufenthalt gegeben werden kann und daher in Remissionsgrad 0 implizit enthalten ist) wurden von uns für die gebräuchlichen Medikamente in nebenstehender Liste (Tabelle 3) operationalisiert. Erfasst wurden die Remissionsgrade für jeden der 8 Patienten 1 Jahr vor bis 1 Jahr mit Novothyral^R; sie wurden auf eine Zeitskala aufgetragen. Die Zahl der Monate, in denen der Patient sich im Remissionsgrad 0 befand, wurde getrennt für das Jahr vor und für das Jahr mit Novothyral errechnet; entsprechend wurde

mit den vier übrigen Remissionsgraden verfahren.

Als Nullhypothese sollte gelten, wenn sich die Remission vor und mit Novothyral^R nicht unterscheidet; eine psychiatrische Indikation für Novothyral^R hätten wir dann also nicht zeigen können. Als Remission R definierten wir folgenden Quotienten:

$$R = \frac{4xn_4 + 3xn_3 + 2xn_2 + 1xn_1 + 0xn_0}{12}$$

wobei $n_4 + n_3 + n_2 + n_1 + n_0 = 12$.

Der Quotient R kann folglich nur Werte zwischen 0 und 4 annehmen. Dabei ist der Zustand des Patienten als umso besser definiert, je größer der Quotient R ist. Sollte die angeführte Nullhypothese nicht erfüllt sein, sich also R vor und mit Novothyral^R unterscheiden, dann wäre allerdings noch nicht bewiesen, daß Novothyral^R bei endokrinologisch unauffälligen Patienten eine psychiatrische Indikation zukommt. Denn unsere 8 Patienten wurden ja gerade aufgrund des TRH-Test-Ergebnisses mit Novothyral^R zusätzlich zum Lithium behandelt. Dieser scheinbare methodische Widerspruch löst sich auf, wenn wir das Ziel der katamnestischen Untersuchung auf die Beurteilung der angeführten Nullhypothese einschränken. Das ist

möglich, weil alle 8 Patienten nicht hypothyreot, sondern „präklinisch hypothyreot“ waren. (Auf den Begriff der „präklinischen Hypothyreose“ wird im Diskussionsteil ausführlich eingegangen.) Das heißt, keiner der 8 Patienten wies eine Schilddrüsenfunktion auf, aus der man - nach bisherigem Erkenntnisstand - eine symptomatische Depression im Sinne eines Endokrinen Psychosyndroms ableiten könnte. Die endokrinologische Indikation für Novothyral^R versteht sich hier vielmehr als vorbeugende Maßnahme gegen die mögliche Entwicklung einer Struma oder einer manifesten Hypothyreose. Wenn die Nullhypothese erfüllt ist, Schilddrüsenhormon-Substitution also nicht einmal bei immerhin „präklinisch hypothyreoten“ Patienten eine Wirkung auf den psychiatrischen Zustand (wie wir ihn oben definiert haben) zeigt, erscheint uns die Erwartung nicht berechtigt, Schilddrüsenhormon-Substitution würde bei Patienten nützen, die nicht einmal im TRH-Test „präklinisch“ abnorme Werte zeigen. Außer dem Remissionsindex wurden die verfügbaren v.Zerssen-Scores im Jahr vor und im Jahr während der Novothyral^R-Behandlung zu je einem Mittelwert zusammengefaßt.

2.7. Stabilität der Ergebnisse des TRH-Tests:

Um den Einfluß der langzeitigen, also länger als 3 Monate dauernden Lithiumbehandlung besser als in einem bloßen Querschnittsbefund abschätzen zu können, wurde angestrebt, den TRH-Test bei möglichst vielen Patienten zu wiederholen. Emerson berichtet beispielsweise, daß sich in der von ihm untersuchten Lithiumpopulation die Hälfte der Patienten, die erhöhte TSH-Basalwerte gehabt hatten, im weiteren Verlauf der Lithium-Therapie spontan wieder normalisiert hätten (17).

Für einen zweiten TRH-Test stellten wir folgende Kriterien auf:

- 1) Der Patient mußte überhaupt ein zweites mal erscheinen.
- 2) Die Zeit zwischen erstem und zweitem Test mußte mindestens 2 Monate betragen.
- 3) Die Lithium-Einnahme mußte in dieser Zwischenzeit regelmäßig, d.h. ohne Unterbrechung erfolgt sein.
- 4) In dieser Zeit hatte der Patient keine Schilddrüsenhormon-Präparate genommen.

Als „Stabilität“ des TRH-Test-Ergebnisses wurde

der Quotient

$$S = \frac{\Delta TSH_b}{\Delta TSH_a}$$

definiert. Dabei bedeutet ΔTSH_a den ΔTSH -Wert beim ersten TRH-Test, ΔTSH_b den ΔTSH -Wert beim zweiten TRH-Test. Der Quotient S ist 1, wenn sich die ΔTSH -Werte bei beiden Tests nicht unterscheiden, S wird größer als 1, wenn der zweite TRH-Test gegenüber dem ersten Test ein mehr „hypothyreotes“ Ergebnis anzeigt, und S wird kleiner als 1, wenn ein weniger „hypothyreotes“ Ergebnis beim zweiten Test vorliegt. Kurz: Je größer S, umso mehr muß eine antithyreoidale Wirkung von Lithium auch bei dessen längerfristiger Gabe (>3 Monate) vermutet werden.

2.8. Statistik:

Zur statistischen Auswertung wurden benutzt: Student t-Test für ungepaarte Daten, Student t-Test für gepaarte Daten; falls der im t-Test enthaltene F-Test signifikant verschiedene Stichprobenvarianzen ergab und der t-Test folglich nicht anwendbar war, wurde der U-Test nach Mann und Whitney gerechnet. Zur Prüfung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen

zwei Parametern erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten mit anschließender Prüfung seiner Signifikanz anhand der entsprechenden Tabelle für Signifikanzschwellen (Überblick bei 11).

3. ERGEBNISSE

3.1. Schilddrüsenfunktion in Untersuchungs- und Kontrollgruppe (Überblick in Tabelle 4 und 5):

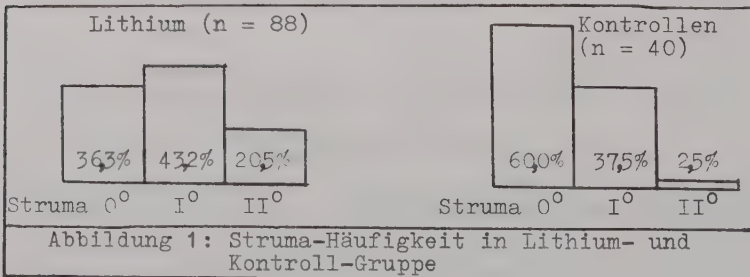
	Lithium (n=88)	Kontrollen (n=40)	p (t-Test)
T_4 ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	$6,8 \pm 1,9$	$7,6 \pm 2,7$	n.s.
T_3 ($\text{ng}/100\text{ml}$)	$158,6 \pm 52,0$	$145,2 \pm 45,5$	n.s.
TSH_1 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	$2,9 \pm 2,0$	$2,0 \pm 2,4$	$<0,05$
TSH_2 ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	$22,2 \pm 16,6$	$13,2 \pm 16,0$	$<0,005$
ΔTSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	$19,3 \pm 15,1$	$11,1 \pm 13,7$	$<0,005$
Struma I	n = 38(43,2%)	n = 15(37,5%)	
Struma II	n = 18(20,5%)	n = 1(2,5%)	

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Schilddrüsenfunktionswerte in Lithium- und Kontrollgruppe

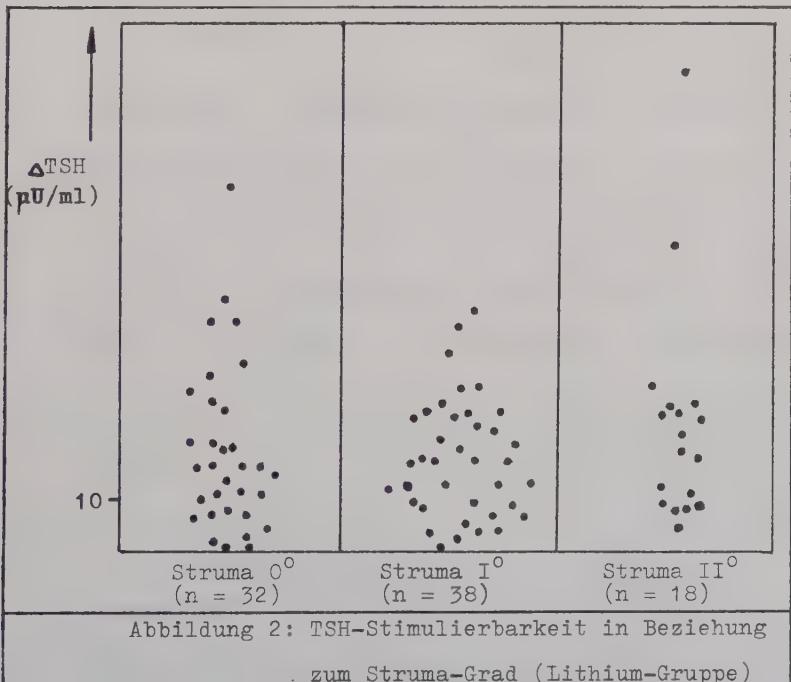
	Lithium (n = 88)	Kontrollen (n = 40)
$T_4 < 4,7 \text{ } \mu\text{g}/100\text{ml}$	n = 10 (11%)	n = 6 (15%)
$T_4 > 4,7 \text{ } \mu\text{g}/100\text{ml}$	n = 4 (4,5%)	n = 4 (10%)
$T_3 < 80 \text{ ng}/100\text{ml}$	n = 1 (1,1%)	n = 4 (10%)
$T_3 > 200 \text{ ng}/100\text{ml}$	n = 13 (15%)	n = 4 (10%)
Basal-TSH $> 5,4 \text{ } \mu\text{U}/\text{ml}$	n = 31 (35%)	n = 2 (5%)
$\Delta\text{TSH} > 20,0 \text{ } \mu\text{U}/\text{ml}$	n = 34 (39%)	n = 4 (10%)
Tabelle 5: Häufigkeit abnormer Werte		

3.1.1. Struma:

Eine Struma I⁰ trat bei 38 Patienten (43,2%) der Lithium-Gruppe und bei 15 Patienten (37,5%) der Kontroll-Gruppe auf. Struma II⁰ konnte bei 18 Lithiumpatienten (20,5%), dagegen nur bei 1 Kontrollpatienten (2,5%) nachgewiesen werden. Struma III⁰ wurde bei keinem Patienten gefunden (Abb. 1, Tab.4).



Weder die Anwendung des Student t-Test für ungepaarte Daten noch der in drei Fällen angewendete U-Test (bei T_4 für Struma 0^0 gegen Struma II^0 , bei T_3 für Struma 0^0 gegen Struma I^0 und bei TSH für Struma 0^0 gegen Struma I^0) ergab einen statistischen Unterschied bei den Werten von T_4 , T_3 und TSH zwischen den Lithiumpatienten mit Struma 0^0 bzw. Struma I^0 bzw. Struma II^0 (Abb. 2).



3.1.2. Periphere Schilddrüsenhormone:

Die T_4 - und die T_3 -Werte unterschieden sich zwischen Lithium- und Kontrollgruppe nicht signifikant. Die Lithiumpatienten hatten einen durchschnittlichen T_4 -Wert von $6,8 \pm 1,96 \mu\text{g}/100\text{ml}$ und lagen damit etwas niedriger als die Kontrollpatienten mit einem durchschnittlichen T_4 -Wert von $7,6 \pm 2,71 \mu\text{g}/100\text{ml}$.

Der T_3 -Wert betrug bei den Lithiumpatienten im Durchschnitt $158,6 \pm 52,02 \text{ ng}/100\text{ml}$, lag also geringfügig über dem T_3 -Wert der Kontrollgruppe mit $145,2 \pm 45,51 \text{ ng}/100\text{ml}$.

Auch die Häufigkeit von abnormen T_4 - und T_3 -Werten unterschied sich in den beiden Gruppen nicht wesentlich. Verminderte T_4 -Werte, d.h. solche unter $4,7 \mu\text{g}/100\text{ml}$, traten bei 10 Lithiumpatienten (11%) und bei 6 Kontrollpatienten (15%) auf. Erniedrigtes T_3 ($T_3 < 80 \text{ ng}/100\text{ml}$) wurde nur bei einer Patientin der Lithiumgruppe gefunden. In der Kontrollgruppe fanden sich zwar 4 Patienten (10%) mit meist mäßig erniedrigten T_3 -Werten; von diesen 4 Patienten hatte jedoch nur einer gleichzeitig ein leicht erniedrigtes T_4 . Erhöhte T_4 -Werte ($T_4 > 10,7 \mu\text{g}/100\text{ml}$) zeigten 4 Lithiumpatienten (4,5%) und 4 Kontrollpatienten (10%). Allerdings erhielt einer

dieser Lithiumpatienten bereits seit längerem Novothyral^R (siehe 2.1.). Mit erhöhten T_3 -Werten (> 200 ng/100ml) fanden sich in der Lithiumgruppe 13 Patienten (15%), in der Kontrollgruppe 4 Patienten (10%) (Tab.5).

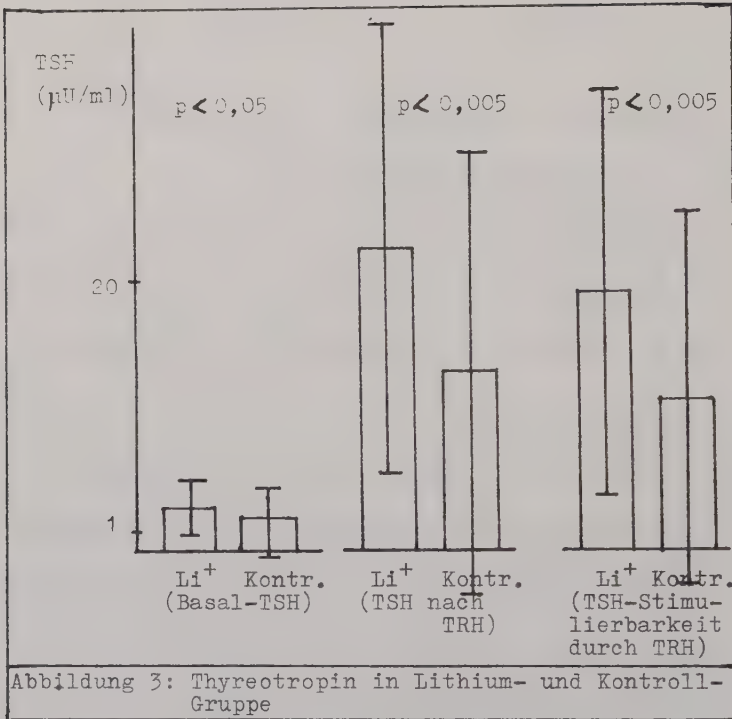
3.1.3. Schilddrüsen-Autoantikörper:

Schilddrüsen-Autoantikörper waren bei 74 Lithiumpatienten und bei 40 Patienten der Kontrollpatienten gemessen worden. 6 Lithiumpatienten, aber keiner der Kontrollpatienten wiesen positive Antikörpertiter auf; sie reichten von 1:5 bis 1:250. Drei der 6 Antikörper-positiven Patienten zeigten gleichzeitig erhöhte Werte im TRH-Test (Δ TSH von 34,9 bis 68,6 μ U/ml), während die drei übrigen Antikörper-positiven Patienten normale Werte im TRH-Test aufwiesen (Δ TSH von 7,5 bis 16,6 μ U/ml). Höhere Δ TSH-Werte waren eher bei Patienten mit den höheren Antikörpertitern zu finden (Tabelle 6).

Antikörper-Titer	Δ TSH (μ U/ml)
1 : 5	7,5
1 : 5	13,0
1 : 25	16,6
1 : 25	34,9
1 : 25	68,6
1 : 250	42,0

Tabelle 6: Antikörper-Titer und Δ TSH (Lithiumpatienten)

3.1.4. TRH-Test (Abb. 3; Tab. 4 und 5):



Der TSH-Wert vor TRH-Injektion (TSH_1) betrug in der Lithiumgruppe im Durchschnitt $2,9 \pm 2,0$ µU/ml und in der Kontrollgruppe $2,0 \pm 2,4$ µU/ml. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,05$ nach Student t-Test für ungepaarte Daten). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen wird auch deutlich, wenn man

die Zahl der Patienten mit erhöhtem TSH_1 ($> 3,4 \mu\text{U/ml}$) betrachtet: In der Lithiumgruppe wiesen 31 Patienten (35%) ein erhöhtes TSH_1 auf, in der Kontrollgruppe dagegen nur 2 Patienten (5%). Erniedrigtes TSH_1 ($< 0,9 \mu\text{U/ml}$) fand sich bei 13 Lithiumpatienten (15%) und bei 6 Kontrollpatienten (15%). Entsprechendes gilt für die TSH -Serumspiegel 25 Minuten nach TRH-Injektion (TSH_2): Die durchschnittlichen TSH_2 -Werte lagen in der Lithiumgruppe bei $22,2 \pm 16,6 \mu\text{U/ml}$, und in der Kontrollgruppe bei $13,2 \pm 16,0 \mu\text{U/ml}$. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,005$ nach Student t-Test für ungepaarte Daten). Erhöht waren die TSH_2 -Werte ($> 20 \mu\text{U/ml}$) bei 39 Lithiumpatienten (44%) und bei 5 Kontrollpatienten (13%). Erniedrigt waren die TSH_2 -Werte ($< 2,9 \mu\text{U/ml}$) bei 5 Lithiumpatienten (6%) und bei 3 Kontrollpatienten (8%).

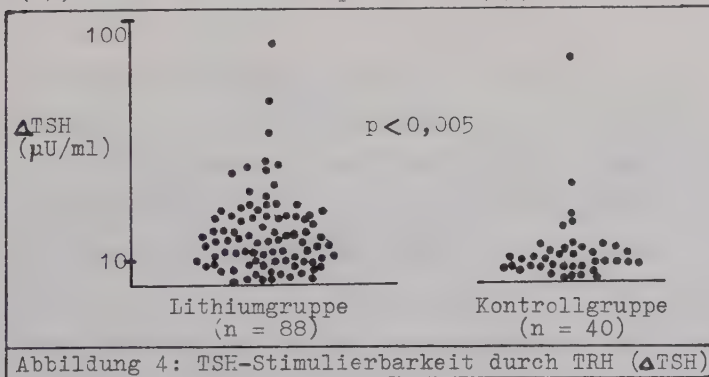


Abbildung 4: TSH-Stimulierbarkeit durch TRH (ΔTSH)

Auch hinsichtlich der durchschnittlichen Δ TSH-Werte, d.h. der Differenz zwischen TSH_2 und TSH_1 , unterschieden sich beide Gruppen deutlich voneinander (Abb. 4): Während Δ TSH in der Lithiumgruppe im Durchschnitt bei $19,3 \pm 15,1$ μ U/ml lag, erreichte der mittlere Δ TSH-Wert in der Kontrollgruppe nur $11,1 \pm 13,7$ μ U/ml. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,005$ nach Student t-Test für ungepaarte Daten). Erhöhtes Δ TSH (> 20 μ U/ml) fand sich bei 34 Lithiumpatienten (39%), aber nur bei 4 Kontrollpatienten (10%). Erniedrigtes Δ TSH (< 2 μ U/ml) zeigten 5 Lithiumpatienten (6%) und 3 Kontrollpatienten (8%).

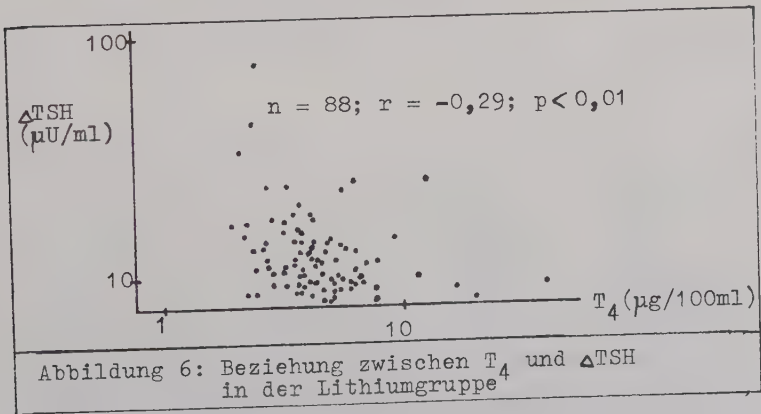
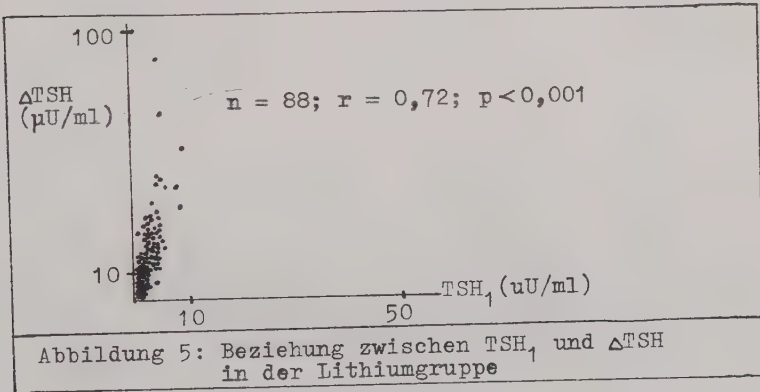
3.1.5. Beziehung zwischen TSH_1 und Δ TSH:

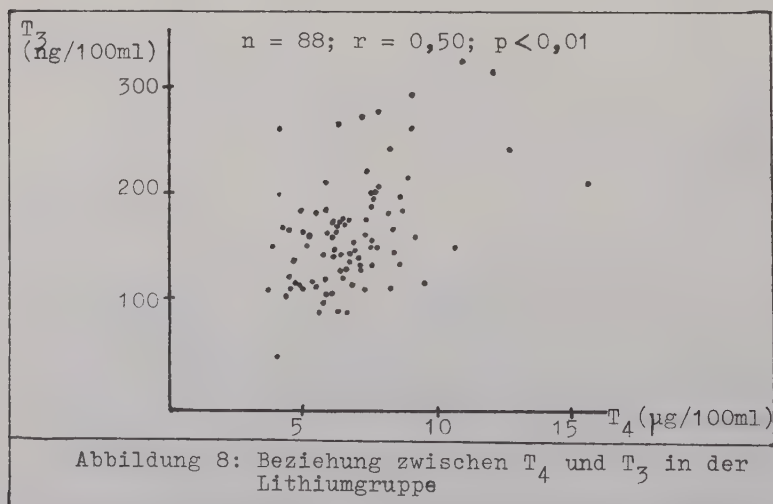
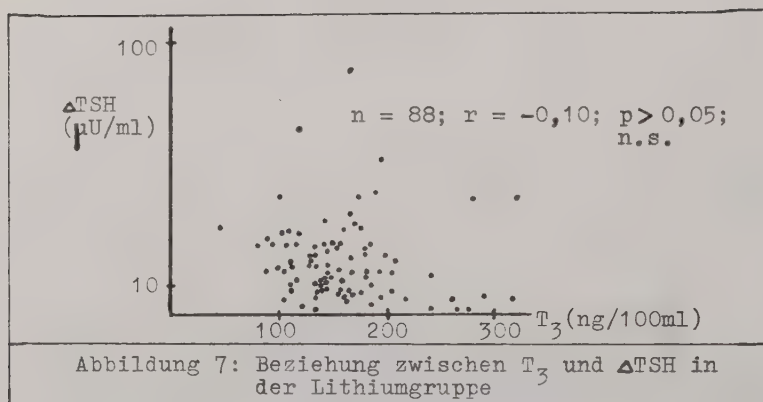
Zwischen den Basal-TSH-Werten und den Δ TSH-Werten bestand eine hochsignifikante Korrelation in der Lithiumgruppe ($n = 38$, $r = 0,72$, $p < 0,001$). Allerdings gab es 12 Patienten mit erhöhtem Δ TSH bei normalem Basal-TSH. Es gab 8 Patienten, bei denen bei normalem Δ TSH ein erhöhtes Basal-TSH vorlag (Abb. 5).

3.1.6. Zentrale und periphere Schilddrüsenhormone:

Während zwischen Δ TSH und T_4 eine hochsignifikante negative Korrelation bestand ($n = 88$, $r = -0,29$, $p < 0,01$) (Abb. 6), ließ sich zwischen Δ TSH und T_3

keine Korrelation nachweisen (Abb. 7). Dagegen korrelierten T_4 und T_3 hochsignifikant positiv miteinander ($n = 88$, $r = 0,5$, $p < 0,01$) (Abb. 8).





3.2. Schilddrüsenfunktion in der Untersuchungsgruppe - mögliche Einflüsse:

Die deutlichsten Unterschiede der Schilddrüsenfunktion zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe wurden beim TRH-Test gefunden. Deshalb kann sich die Frage nach Faktoren, die die Schilddrüsenfunktion in der Lithiumgruppe möglicherweise beeinflussen, im wesentlichen auf die Frage nach Faktoren konzentrieren, die das Ergebnis des TRH-Tests beeinflussen, das heißt im wesentlichen auf den Δ TSH-Wert.

3.2.1. Geschlecht:

Die weiblichen Patienten der Lithiumgruppe wiesen einen durchschnittlichen Δ TSH-Wert von $21,5 \pm 16,56$ μ U/ml auf, die männlichen Patienten einen solchen von $15,6 \pm 11,52$ μ U/ml. Der Unterschied lag knapp unter der Signifikanzschwelle ($p = 0,054$ nach Student t-Test für ungepaarte Daten). Von den 56 Frauen nahmen 4 Patientinnen Östrogen-haltige Präparate; ihr Δ TSH-Wert betrug 6,7 bzw. 16,4 bzw. 27,7 bzw. 37,1 μ U/ml. Auch die peripheren Schilddrüsenhormone zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Geschlechtsverteilung: Der durchschnittliche T_4 -Wert

betrug bei den Frauen $6,9 \pm 2,06 \mu\text{g}/100\text{ml}$, bei den Männern $6,5 \pm 1,75 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Der durchschnittliche T_3 -Wert betrug bei den Frauen $158,5 \pm 59,19 \text{ ng}/100\text{ml}$, bei den Männern $158,8 \pm 37,11 \text{ ng}/100\text{ml}$. In beiden Fällen ergab der Student t-Test für ungepaarte Daten keine Signifikanz.

3.2.2. Alter:

Wie bereits erwähnt, lag das Durchschnittsalter der Lithiumpatienten bei 43,9 Jahren, mit einer Streuung von 19 bis 76 Jahren. Eine Korrelation mit den Serumspiegeln der Schilddrüsenhormone ließ sich jedoch nicht zeigen: weder mit T_4 noch mit T_3 noch mit ΔTSH .

3.2.3. Blutchemie:

3.2.3.1. Cholesterin: Da der Serum-Cholesterin-Spiegel als ein Parameter der Schilddrüsenfunktion gilt, wurde er bei unsren Lithiumpatienten gemessen. Er betrug bei den euthyreoten Patienten (das waren die Patienten, deren ΔTSH -Wert zwischen 2 und $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ lag) im Durchschnitt $209,4 \pm 59,49 \text{ mg}/100\text{ml}$, bei den präklinisch hypothyreoten Patienten (d.h. Patienten, deren ΔTSH -Wert über $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ lag; zum Begriff der „präklinischen Hypothyreose“ siehe unten im Diskussionsteil Nr. 4.3.) betrug der durchschnitt-

liche Serum-Cholesterin-Spiegel $200,2 \pm 38,92$ mg/100ml. Ein Unterschied des Serum-Cholesterin-Spiegels zwischen euthyreoten und präklinisch hypothyreoten Lithiumpatienten konnte weder im Student t-Test für ungepaarte Daten noch im U-Test gesichert werden. Auch bestand weder eine Korrelation von Cholesterin mit T_4 noch mit T_3 noch mit Δ TSH.

3.2.3.2. Natrium und Kalium: Eine wichtige chemische Eigenschaft von Lithium ist seine enge Verwandtschaft mit Natrium, aber auch mit Kalium (71). Beide Ionen spielen eine bedeutende Rolle bei nervalen Erregungsvorgängen. Daher bestimmten wir die Natrium- und Kaliumspiegel unsrer Lithiumpatienten. Die euthyreoten Patienten wiesen einen durchschnittlichen Natriumspiegel von $139,9 \pm 3,48$ mval/l auf, die präklinisch hypothyreoten Patienten einen solchen von $139,7 \pm 3,53$ mval/l. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (nach Student t-Test für ungepaarte Daten). Auch hinsichtlich der Kaliumspiegel im Serum unterschieden sich euthyreote und präklinisch hypothyreote Patienten nicht voneinander (nach Student t-Test für ungepaarte Daten): diese zeigten einen durchschnittlichen Kaliumspiegel von $4,15 \pm 0,252$ mval/l, jene einen solchen von $4,13 \pm 0,328$ mval/l.

3.2.3.3. Harnstoff und Kreatinin: Seit 1977 wird die Möglichkeit einer nierenschädigenden Wirkung von langfristiger Lithium-Gabe diskutiert (Übersicht bei 3). Als orientierende Parameter der Nierenfunktion bieten sich die Serumspiegel von Harnstoff und Kreatinin an. Der durchschnittliche Harnstoff-Serumspiegel betrug $29,0 \pm 7,36$ mg%, wobei jedoch von den 88 Lithiumpatienten aus organisatorischen Gründen nur 51 erfaßt werden konnten. Von diesen 51 Patienten wiesen nur 2 Patienten einen leicht erhöhten Harnstoffspiegel auf; als erhöht gilt ein Harnstoff-Serumspiegel von über 42 mg%. In beiden Fällen handelte es sich um Frauen. Die eine hatte einen Harnstoff von 43,4 mg%; Lithium erhielt sie seit 60 Monaten. Ihr TSH war grenzwertig hoch stimulierbar (Δ TSH = 19,5 μ U/ml). Die zweite Patientin besaß einen Harnstoff-Wert von 47,7 mg%, sie erhielt seit 19 Monaten Lithium, und ihr TSH war normal stimulierbar (Δ TSH = 15,9 μ U/ml). Eine Korrelation zwischen Harnstoff-Serumspiegel und Dauer der Lithium-Behandlung bei den erfaßten 51 Patienten konnte nicht gefunden werden. Auch mit der TSH-Stimulierbarkeit nach TRH-Injektion (Δ TSH) wurde keine Korrelation des Harnstoffs gefunden.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Messung des

Kreatinin-Serumspiegels, der bei 77 der 88 Lithiumpatienten erfaßt wurde. Der durchschnittliche Kreatinin-Wert lag bei $0,98 \pm 0,153$ mg%, wobei die Grenzen der Normwerte bei 0,5 bzw. 1,2 mg% liegen. Erhöhtes Kreatinin zeigten 5 Patienten, und zwar im Gegensatz zu den beiden Patienten mit erhöhtem Harnstoff sämtliche männlichen Geschlechts. 3 der 5 Patienten wiesen gleichzeitig einen grenzwertigen Δ TSH-Wert auf (Tab. 7).

Kreatinin (mg%)	Δ TSH (pU/ml)	Li ⁺ -Dauer (Monate)
1,31	19,7	23
1,23	19,4	23
1,30	25,8	52
1,43	4,0	88
1,25	14,5	55
Tabelle 7		

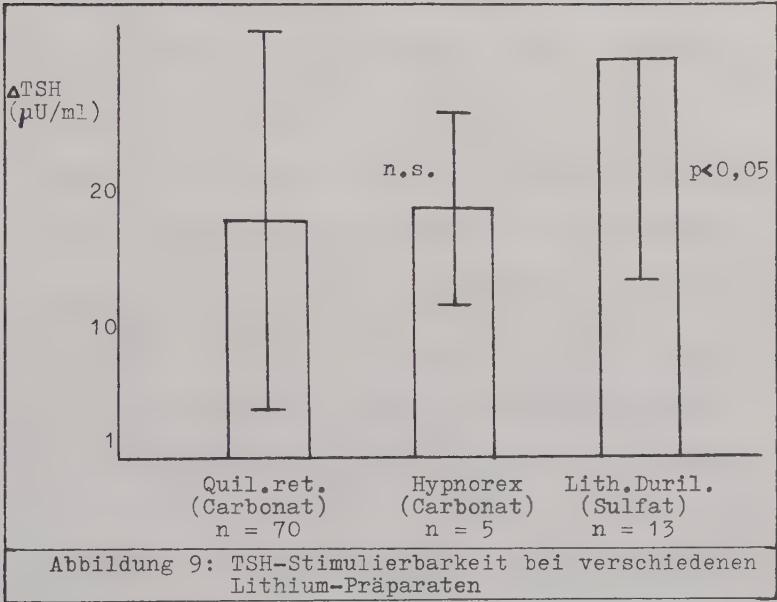
Bezüglich der Lithium-Behandlungsdauer fällt auf, daß keiner der Patienten Lithium sehr viel kürzer als seit ca. 2 Jahren bekommen hatte. Dennoch ließ sich der Kreatinin-Spiegel der 77 Patienten nicht mit der Dauer der Lithium-Behandlung korrelieren. Auch mit Δ TSH korrelierte der Kreatinin-Spiegel nicht.

3.2.4. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Lithium selbst:

3.2.4.1. Lithium-Präparat: Wie bereits erwähnt, wurden bei den Patienten unsrer Studie drei verschiedene Lithium-Präparate verwendet. Die Patienten, die das Präparat Quilonum retard^R erhalten hatten, wiesen ein durchschnittliches Δ TSH von $17,8 \pm 14,74 \mu\text{U/ml}$ auf ($n = 70$), die Patienten mit Hypnorex^R hatten ein Δ TSH von $19,1 \pm 7,13 \mu\text{U/ml}$ ($n = 5$), bei den Patienten mit Lithium Duriles^R betrug Δ TSH $29,1 \pm 16,78 \mu\text{U/ml}$ ($n = 13$). Der Student t-Test für ungepaarte Daten ergab beim Vergleich der Patienten, die Quilonum retard^R erhalten hatten, mit den Lithium Duriles^R-Patienten signifikant unterschiedliche Δ TSH-Werte ($p < 0,05$), während sich die Δ TSH-Werte zwischen den Patienten mit Quilonum retard^R und den Hypnorex^R-Patienten nicht unterschieden (Abb. 9).

Da dieser Befund auch Resultat unterschiedlicher Lithium-Serumspiegel hätte sein können, mußten diese nach den drei Lithium-Präparaten aufgeschlüsselt werden. Es ergab sich, daß der Lithium-Serumspiegel bei den Lithium Duriles^R-Patienten eher etwas niedriger lag als bei den Patienten mit Quilonum retard^R oder mit Hypnorex^R: Der Lithium-Serumspiegel betrug bei den Quilonum retard^R-Patienten im Durchschnitt $0,70 \pm 0,119 \text{ mval/l}$, bei den Hypnorex^R-Patienten

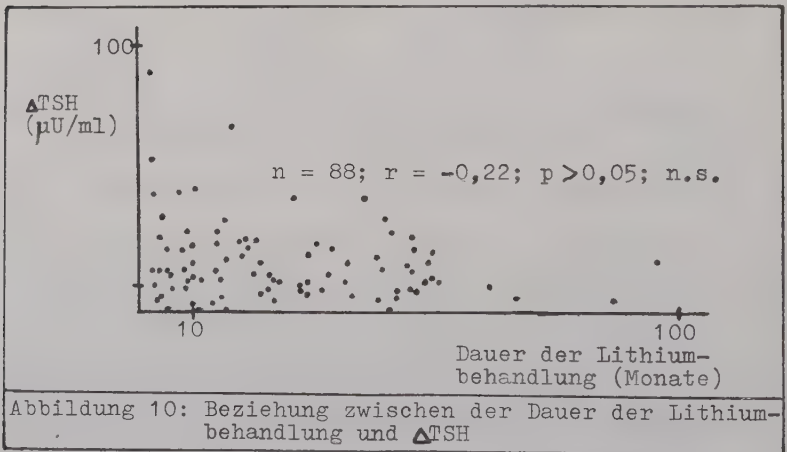
$0,71 \pm 0,135$ mval/l und bei den Lithium Duriles^R-
Patienten $0,65 \pm 0,095$ mval/l.



3.2.4.2. Intra-/extrazellulärer Lithiumspiegel: Um die Frage nach einer möglichen Beeinflussung des TRH-Tests durch den Lithiumspiegel zu beantworten, wurde als Lithium-Wert nicht der Wert am Tag des TRH-Tests genommen, sondern der Durchschnitt aus allen Lithiumwerten gebildet, die von jedem Patienten innerhalb des letzten halben Jahres vor dem TRH-Test bestimmt worden waren. Es ergab sich keine Korrelation zwischen den

Lithiumwerten einerseits und den Schilddrüsenwerten andererseits: Weder zwischen T_4 und einem der drei Lithiumwerte (intra- oder extrazellulärer Lithiumspiegel oder Lithiumquotient); noch zwischen T_3 und einem der drei Lithiumwerte; noch zwischen ΔTSH und einem der drei Lithiumwerte.

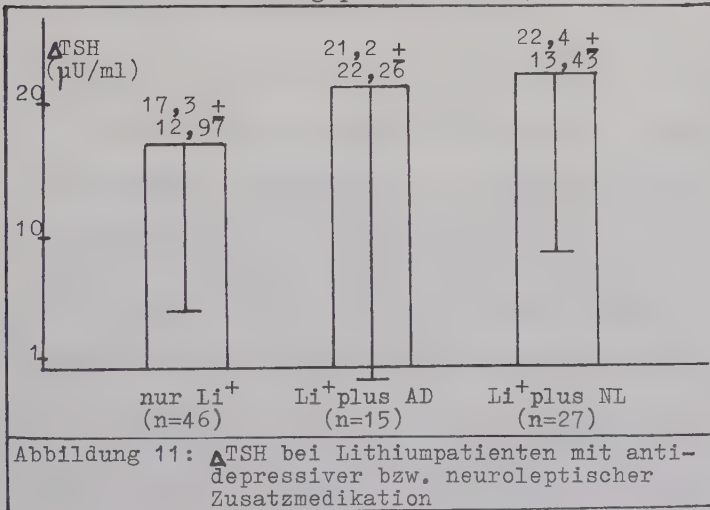
3.2.4.3. Lithiumdauer: Zwischen der Dauer der Behandlung mit Lithium und den Schilddrüsenwerten ergab sich keine Korrelation: weder für T_4 noch für T_3 noch für ΔTSH . Es fanden sich allerdings die höchsten ΔTSH -Werte bei Patienten, die erst seit 1 Jahr oder kürzer mit Lithium behandelt worden waren (Abb. 10).



3.2.5. Zusatzmedikation:

Wie bereits dargestellt, erhielten 15 der 88 Lithium-

patienten (17%) zusätzlich zu Lithium ein Antidepressivum, 27 Patienten (30,7%) erhielten zusätzlich zu Lithium ein Neuroleptikum. Der Δ TSH-Wert betrug bei den Patienten, die ausschließlich Lithium bekommen hatten, im Durchschnitt $17,3 \pm 12,97$ μ U/ml. Bei den Patienten, die zusätzlich ein Antidepressivum bekommen hatten, betrug der durchschnittliche Δ TSH-Wert $21,2 \pm 22,26$ μ U/ml. Die Patienten mit Neuroleptika als Zusatzmedikation wiesen einen Δ TSH-Wert von durchschnittlich $22,4 \pm 13,43$ μ U/ml auf. Weder die Patienten mit antidepressiver noch die Patienten mit neuroleptischer Zusatzmedikation unterschieden sich jedoch statistisch hinsichtlich ihrer Δ TSH-Werte nach dem Student t-Test für ungepaarte Daten (Abb. 11).



3.2.6. Elektroenzephalogramm:

Von den 33 Lithiumpatienten, bei denen ein Elektroenzephalogramm abgeleitet worden war, wiesen 14 Patienten ein abnormes EEG auf, 17 Patienten hatten ein normales EEG, und bei 2 Patienten ergab sich bei mehrmaliger Ableitung ein wechselnder Befund. 20 der 33 Patienten klassifizierten wir als euthyreot, 11 Patienten als präklinisch hypothyreot, und 2 Patienten wiesen grenzwertige Befunde auf. 8 der 20 euthyreoten Patienten (40%) zeigten ein abnormes EEG, von den EEGs der 11 präklinisch hypothyreoten Patienten waren 5 (45%) abnorm.

3.2.7. Psychiatrische Diagnose:

Aufschlüsselung der Lithiumpatienten nach ihrer diagnostischen Einteilung ergab folgende Werte für Δ TSH: Die 33 monopolar depressiven Patienten (ICD-Nr.⁺ 296.2) hatten ein durchschnittliches Δ TSH von $19,99 \pm 19,37$ μ U/ml, die 20 bipolar depressiven Patienten (ICD-Nr. 296.3) ein Δ TSH von $18,0 \pm 10,98$ μ U/ml, bei den 8 Patienten mit Manie (ICD-Nr. 296.1) betrug der durchschnittliche Δ TSH-Wert $26,3 \pm 19,45$ μ U/ml, die beiden Patientinnen mit Involutionsdepression (ICD-Nr. 296.0) hatten einen Δ TSH-Wert von 22,3 bzw. 15,8 μ U/ml, die 15 schizoaffektiven Patienten (ICD-Nr. 295.7) zeigten einen durchschnitt-

⁺) zur ICD-Klassifikation siehe Fußnote Seite 6

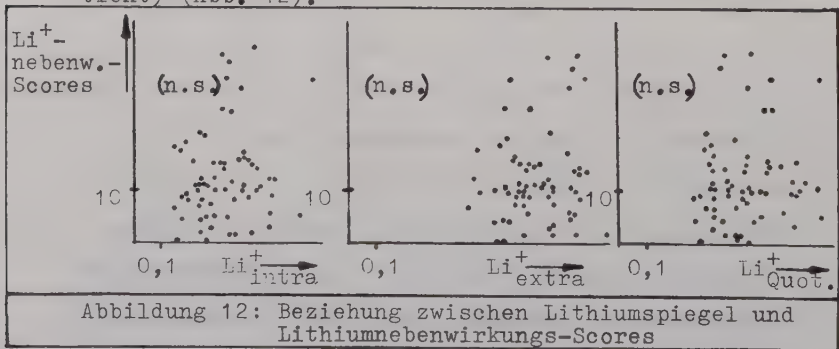
lichen Δ TSH-Wert von $17,1 \pm 11,04 \mu\text{U/ml}$, und die 10 mit sonstigen Diagnosen belegten Patienten hatten einen Δ TSH-Wert von $20,6 \pm 10,64 \mu\text{U/ml}$. Eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse wurde jedoch aufgrund der sehr unterschiedlich großen und also kaum vergleichbaren Gruppen lediglich in einem Fall vorgenommen: Es wurde der Δ TSH-Wert der Patienten mit ICD-Nr. 296.2 verglichen mit dem Δ TSH-Wert der Patienten mit ICD-Nr. 296.3 oder 296.1, d.h. Patienten mit manischen Episoden wurden solchen mit ausschließlich depressiven Phasen gegenübergestellt. Weder der Student t-Test für ungepaarte Daten noch der U-Test ergab einen signifikanten Unterschied.

3.2.8. Psychiatrischer Befund:

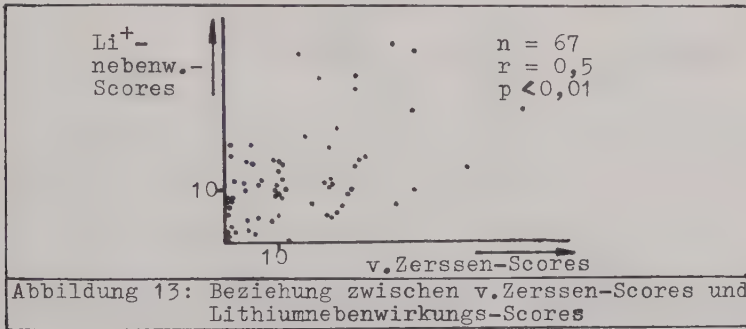
3.2.8.1. Depressive Verstimmung am Test-Tag: Zur Erfassung eventueller depressiver Verstimmungen am Tag des TRH-Tests wurden zwei Testverfahren parallel angewandt; jeder Patient sollte den v.Zerssen-Selbstbeurteilungsbogen (B-S; 73) ausfüllen, und vom behandelnden Arzt wurde die Hamilton-Meßskala für Depressionen (29) ausgefüllt (siehe dazu auch unter „Methode“ 2.6.). Aus organisatorischen Gründen (unsre Patienten waren ambulant in die Klinik gekommen und hatten zum Teil nur wenig Zeit etc.) kamen nur 67 der 88 Lithiumpatienten zur gleichzeitigen Auswertung

von v.Zerssen- und Hamilton-Bogen. Der durchschnittliche Hamilton-Depressions-Score betrug $3,57 \pm 4,8$ Punkte. Der durchschnittliche v.Zerssen-Depressions-Score betrug $13,94 \pm 12,3$ Punkte. Die Hamilton-Scores korrelierten signifikant positiv mit den v.Zerssen-Scores ($r = 0,5$; $p < 0,01$). Keine Korrelation konnte dagegen gezeigt werden zwischen v.Zerssen-Scores einerseits und den drei Lithium-Werten (intra- bzw. extrazellulärer Lithiumkonzentration bzw. dem Quotienten daraus) andererseits. Die v.Zerssen-Scores korrelierten auch nicht mit T_4 oder mit T_3 oder mit ΔTSH .

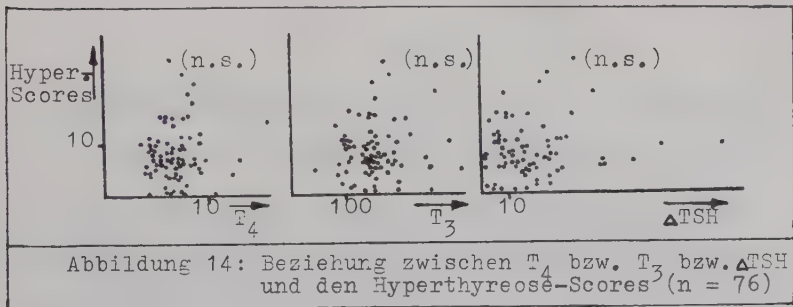
3.2.8.2. Somatische Beschwerden am Testtag: Die Lithiumnebenwirkungs-Scores (siehe „Methode“ 2.6.3.) korrelierten nicht mit einem der drei Lithiumwerte (intra- bzw. extrazelluläre Lithiumkonzentration bzw. Quotient) (Abb. 12).



Die Lithiumnebenwirkungs-Scores korrelierten dagegen signifikant positiv mit den v.Zerssen-Scores der Be-
findlichkeitsliste ($n = 67$; $r = 0,5$; $p < 0,01$) (Abb.13).



Entsprechendes ergab sich für die Hyper- bzw. Hypo-
thyreose-Scores (siehe 2.6.3.): Weder die Hyper- noch
die Hypothyreose-Scores korrelierten mit T_4 oder T_3
oder ΔTSH (Abb. 14 und 15).



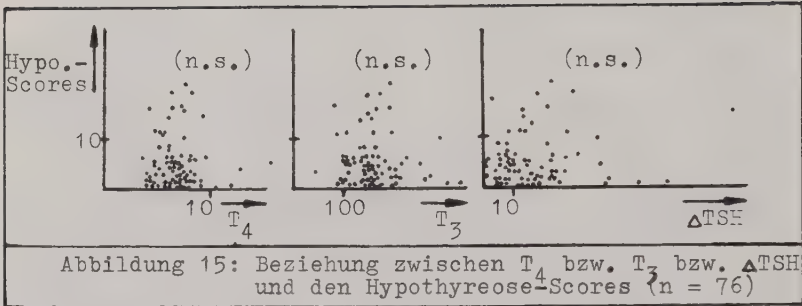


Abbildung 15: Beziehung zwischen T_4 bzw. T_3 bzw. ΔTSH und den Hypothyreose-Scores ($n = 76$)

Allerdings bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen den Hyper- und den Hypothyreose-Scores untereinander ($n = 76$; $r = 0,7$; $p < 0,01$) (Abb. 16).

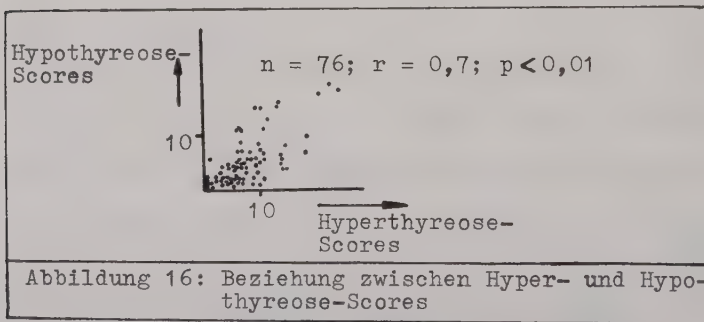
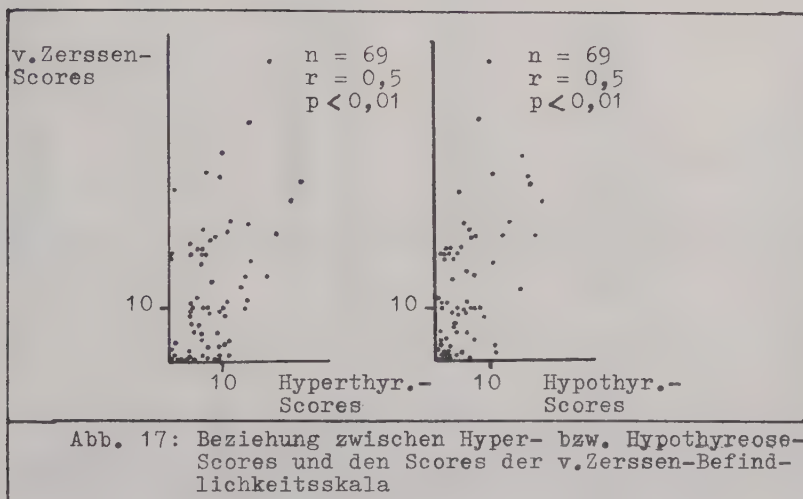


Abbildung 16: Beziehung zwischen Hyper- und Hypothyreose-Scores

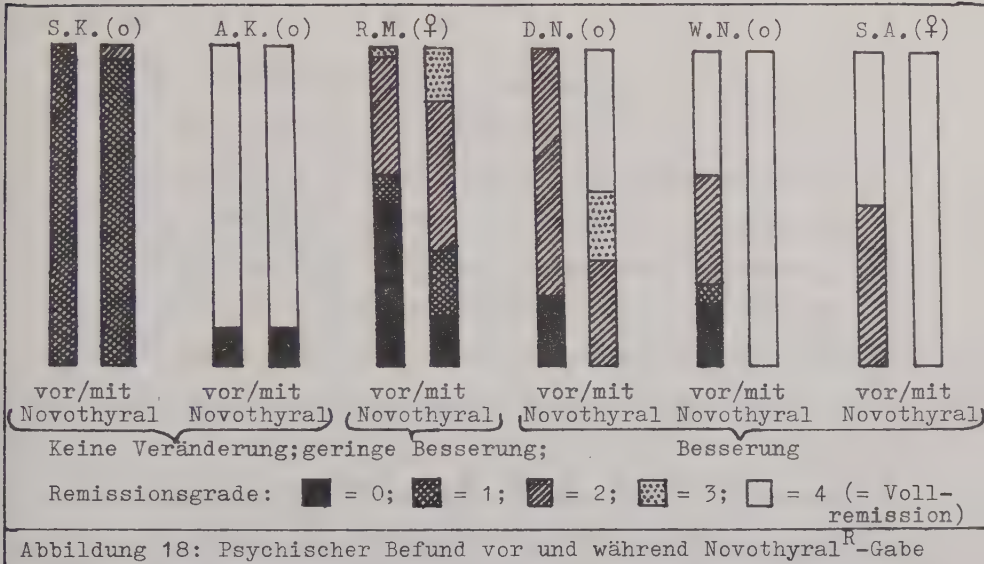
Sie korrelierten schließlich signifikant positiv mit den v.Zerssen-Scores ($n = 69$; $r = 0,5$; $p < 0,01$) (Abb. 17).



3.2.8.3. Psychiatrischer Zustand ohne und mit Schilddrüsenhormon-Substitution: Von den 8 Patienten, denen im Anschluß an den ersten TRH-Test Novothyral^R verordnet worden war, stellte sich bei einer Patientin ein autonomes Adenom heraus; bei einer weiteren Patientin wurde Lithium abgesetzt, nachdem die Patientin - möglicherweise infolge der neuroleptischen Zusatzmedikation (Orap forte^R, meist 2 mg) - einen Torticollis entwickelt hatte. Daher gelangten nur 6 Patienten zur Auswertung. Das Ergebnis zeigt Tabelle 8.

Pat.			S.K.	W.N.	D.N.	A.K.	R.M.	S.A.
VOR NOVOTHYRAL	Zahl der	0	0	2,25	2,5	1,5	6,25	0
	Monate	1	12	0,75	0	0	1	0
	mit	2	0	4	9,5	0	4,5	6,25
	Remissions-	3	0	0	0	0	0,25	0
	grad	4	0	5	0	10,5	0	5,75
	Remissions-							
	index	R ₁	1,00	2,39	1,58	3,5	0,90	2,95
	v.Zerssen	Z ₁	9,5	2,5	20,0	0,67	1,0	1,0
MIT NOVOTHYRAL	Zahl der	0	0	0	1,5	1,75	0	
	Monate	1	11,5	0	0	2,5	0	
	mit	2	0,5	0	4	5,75	0	
	Remissions-	3	0	0	2,5	0	0	
	grad	4	0	12	5,5	10,5	2	12
	Remissions-							
	index	R ₂	1,04	4,0	3,12	3,5	1,67	4,00
	v.Zerssen	Z ₂	8,8	13,3	21,7	0	6,6	5,0
R ₂ /R ₁			∅	↑	↑	∅	↑	↑
Z ₂ /Z ₁			∅	↑	∅	∅	↑	↑
Tabelle 8: Psychiatrischer Zustand ohne und mit Schilddrüsenhormon-Substitution bei 6 Lithiumpatienten								

Von den 6 Patienten zeigten also 2 Patienten überhaupt keine und ein Patient eine nur unbedeutende Veränderung des psychiatrischen Befunds - erfaßt durch die beiden Parameter „Remissionsindex“ und „v.Zerssen-Scores“ -, während bei den drei übrigen Patienten der Remissionsindex eine Besserung, die v.Zerssen-Scores dagegen eine Verschlechterung anzeigen (Abb. 18).



	T ₄	T ₃	TSH ₁	TSH ₂	ΔTSH	psych. Veränderung
S.K. vor Novo.	5,8	140	8,1	43,0	34,9	
Novo.seit 1/2Jahr	5,7	137	3,3	20,6	17,3	keine Veränderung
A.K. vor Novo.	4,4	100	5,0	19,5	14,5	
Novo.seit 1/2Jahr	5,0	226	1,6	9,7	8,1	keine Veränderung
R.M. vor Novo.	5,2	157	1,7	33,0	31,3	
Novo.seit 1/2Jahr	4,9	180	1,2	14,5	13,3	geringe Besserung
D.N. vor Novo.	5,5	155	4,6	30,8	26,2	
Novo.seit 1/2Jahr	0,5	251	0,5	1,8	1,3	Besserung
W.N. vor Novo.	3,9	195	9,5	66,9	57,4	
Novo.seit 1/2Jahr	2,9	157	9,9	34,8	24,9	Besserung
S.A. vor Novo.	4,5	120	6,5	75,1	68,6	
Novo.seit 1/2Jahr	3,2	229	4,8	38,8	34,0	Besserung

Tabelle 9: Schilddrüsenfunktion und Veränderung der psychopathologischen Situation bei 6 Patienten vor und während einer 1/2 jährigen Gabe von Novothyral (hier abgekürzt Novo.)

Jeder der 6 Patienten zeigte unter Novothyral^R eine geringere TSH-Ausschüttung als vor der Novothyral^R-Behandlung; die peripheren Schilddrüsenhormone waren meist unverändert, zum Teil auch höher als vor Novothyral^R (Tab. 9). Somit zeigte sich bei den 6 Patienten unter der Novothyral^R-Behandlung kein Zusammenhang zwischen den psychischen und den endokrinologischen Verhältnissen.

3.3. Stabilität der Ergebnisse des TRH-Tests:

Von unsern 88 Lithiumpatienten wurde bei 38 Patienten (43,2%) der TRH-Test zweimal durchgeführt. Der Abstand zwischen den beiden Tests betrug im Mittel $5,7 \pm 3,13$ Monate (2 bis 15 Monate). Um zu entscheiden, ob sich die Schilddrüsenfunktion in dem betrachteten Zeitraum verändert hatte, wurden die Schilddrüsenwerte des ersten Tests mit den entsprechenden Werten des zweiten Tests mittels Student t-Test für gepaarte Daten verglichen (Tab. 10).

	Gesamt-T ₄	Gesamt-T ₃	TSH ₁	TSH ₂	ΔTSH
1.Test	6,9 $\pm$ 1,45	151,6 $\pm$ 39,57	2,4 $\pm$ 1,68	20,6 $\pm$ 17,37	18,2 $\pm$ 16,21
2.Test	7,5 $\pm$ 1,99	174,5 $\pm$ 71,32	2,9 $\pm$ 1,42	18,5 $\pm$ 9,24	15,7 $\pm$ 8,59
Signifikanz (n = 38)	p = 0,022	n.s.	p = 0,018	n.s.	n.s.

Tabelle 10: Schilddrüsenfunktion in der Lithiumgruppe bei erneuter Testung durchschnittlich ein halbes Jahr später

Wenn wir wieder davon ausgehen, daß Δ TSH der für unsre Zwecke sensibelste Schilddrüsen-Parameter sein dürfte, scheint es sinnvoll zu sein, den oben definierten „Stabilitäts“-Begriff (siehe unter Methode 2.7.) hier aufzugreifen. Für die 38 Patienten stellte sich eine mittlere „Stabilität“ S von $1,15 \pm 0,818$ her, d.h. tendenziell ist der Δ TSH-Wert im 2. TRH-Test etwas (allerdings nicht signifikant, siehe Tab. 10!) größer als im 1. TRH-Test. Wählt man nun zur Beurteilung der „Stabilität“ der Schilddrüsenfunktion willkürliche Grenzen, z.B. 0,75 als untere und 1,25 als obere Grenze von S (das heißt, eine Abweichung der zweiten Messung von der ersten um $\pm 25\%$ gelte noch als „stabil“), dann gilt für unsre 38 Patienten:

S < 0,75 bei 11 Patienten (28,9% von 38)
S > 1,25 bei 10 Patienten (26,3% von 38)
S „stabil“ bei 17 Patienten (44,7% von 38).

Das bedeutet, daß nur knapp die Hälfte der zweimal untersuchten Patienten, welche Lithium länger als seit drei Monaten bekamen, relativ gleich bleibende Schilddrüsen-Werte aufwies.

Um zu klären, inwieweit diese geringe Konstanz der TRH-Test-Ergebnisse auf den recht unterschiedlichen Abstand zwischen den beiden Tests zurückzuführen ist,

wurde der Korrelationskoeffizient für den Quotienten S und den TRH-Test-Abstand errechnet; mit $r = 0,03$ ($n = 38$) war jedoch keine Korrelation feststellbar.

Der Quotient S betrug im Mittel für Frauen ($n = 24$) $1,19 \pm 0,997$, für Männer ($n = 14$) $1,09 \pm 0,372$. Eine statistische Signifikanz ließ sich für diesen Unterschied allerdings weder im Student t-Test für unpaarte Daten noch im U-Test zeigen.

Auch mit der Dauer der Lithiumbehandlung korrelierte die „Stabilität“ S des TRH-Tests nicht.

Dagegen errechnete sich eine knapp signifikante negative Korrelation für die Beziehung zwischen der TRH-Test-„Stabilität“ S und dem intra-/extrazellulären Lithium-Quotienten ($n = 38$; $r = -0,3476$; $p < 0,05$).

4. DISKUSSION

4.1. Vorbemerkung:

In der folgenden Diskussion sollen die dargestellten Ergebnisse auf unsere Ausgangsfrage (siehe 1.2.) rückbezogen werden.

Unsre Untersuchung konnte die bekannte antithyreoidale Wirkung der Lithiumbehandlung affektiver Psychosen bestätigen. Dabei fiel insbesondere eine große Zahl von Patienten mit Struma und / oder mit erhöhten TSH-Werten auf; die peripheren Schilddrüsenhormone waren dagegen gegenüber der Kontrollgruppe kaum verändert.

Eine solche Konstellation, bei der erhöhte TSH-Werte mit normalen Werten der peripheren Schilddrüsenhormone einhergehen, wird als sog. „präklinische Hypothyreose“ bezeichnet (9). Genauere Ausführungen zu diesem wichtigen Begriff erfolgen weiter unten im Zusammenhang mit der Frage, welchen Stellenwert der TRH-Test bei der Überwachung der Schilddrüsenfunktion von Lithiumpatienten einnehmen soll (siehe 4.3.).

Und nun zu den Ergebnissen unserer Arbeit im einzelnen.

4.2. Schilddrüsenfunktion in Untersuchungs- und Kontrollgruppe:

Ziel unsrer Untersuchung war es gewesen, die Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei den Patienten unsrer Lithiumambulanz zu untersuchen. Bei etwa einem Fünftel der 88 Lithiumpatienten stellten wir eine Struma II⁰ fest. Ein Drittel der Lithiumpatienten wies erhöhte Werte für Basal-TSH auf, ein noch höherer Anteil von Patienten zeigte eine TSH-Überstimulierbarkeit nach TRH.

Unsre Ergebnisse weisen damit weit größere Häufigkeiten abnormer Schilddrüsenwerte auf, als die meisten anderen Untersucher finden konnten. So fand Schou (61) eine Struma-Häufigkeit von nur 4%, Berens und Wolff (7) berichten über eine solche von 18%. Bei Messung von Basal-TSH durch Lindstedt (46) zeigten sich bei lediglich 10% der Lithiumpatienten erhöhte Werte. Nur Emerson (17) fand erhöhte TSH-Spiegel bei 30% seiner Lithiumpatienten und damit bei einem ähnlich hohen Anteil wie wir. McLarty (44) stellte die einzige Studie, die mit 14 von 17 Patienten einen noch größeren Prozentsatz von Patienten mit übernormal stimulierbarem TSH-Spiegel fand als unsre Untersuchung; insbesondere bei der Studie von McLarty ist jedoch eine Interpre-

tation wegen der verhältnismäßig geringen Patientenzahl schwierig.

Die große Zahl abnormer Schilddrüsenwerte in unserer Lithiumpopulation spiegelt unter anderem die Tatsache wider, daß unsere Patienten aus Bayern, das heißt aus einem endemischen Strumagebiet kommen. Eine Untersuchung zur Kropfhäufigkeit in Bayern hat ergeben, daß hier etwas über 30% aller Rekruten eine vergrößerte Schilddrüse aufweisen, während das im Bundesdurchschnitt nur auf etwa 15% zutrifft (35). Da es sich bei den Rekruten um junge Männer handelt, ist anzunehmen, daß die bayrische Bevölkerung in ihrer Gesamtheit einen noch höheren Anteil an Struma-Trägern besitzt. Der Anteil von Struma-Trägern in unserer Kontrollgruppe betrug 40% und dürfte damit für Bayern in etwa repräsentativ sein.

Die Patienten unserer Kontrollgruppe erhielten kein Lithium, waren jedoch auch keine gesunden Probanden, sondern Patienten mit ähnlichen Erkrankungen wie bei den Lithiumpatienten. Damit und mit der Tatsache, daß Lithium- und Kontrollgruppe hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung übereinstimmten, sollte das Wirksamwerden eventuell vorhandener hereditärer Faktoren ausgeschaltet werden. Der Unterschied zwischen Lithium- und Kontrollgruppe war deutlich ausgeprägt: Die Lithiumpatienten zeigten eine statistisch signi-

fikant stärkere Tendenz zur Entwicklung präklinischer Hypothyreosen. Allerdings könnte dieser Unterschied - abgesehen vom vermuteten Lithiumeffekt - auch noch einen andern Grund haben: Verschiedene Untersuchungen (z.B. 58, 5, 67) haben zu dem Schluß geführt, daß möglicherweise eine negative Beziehung besteht zwischen der Schwere einer Depression und der TSH-Stimulierbarkeit durch TRH. Da es sich bei unsrer Kontrollgruppe um Patienten mit akuter depressiver Phase, bei unsrer Lithiumgruppe dagegen um Patienten im Intervall handelt, ist demzufolge - völlig unabhängig von der Medikation - das erzielte Ergebnis auch durch die veränderte psychopathologische Situation erklärbar. Dem widerspricht allerdings eine Studie, die an der Universitätsnervenklinik München zur Klärung dieser Frage unternommen worden ist: Dort waren depressive Patienten entweder auf Lithium eingestellt oder nur mit Antidepressiva behandelt worden; gleichzeitig war ihre Schilddrüsenfunktion wiederholt gemessen worden. Diese Untersuchung ergab im Verlauf der ersten drei Monate der Lithium-Einstellung einen starken Anstieg von TSH bzw. Δ TSH, während die nicht mit Lithium behandelten, jedoch ebenfalls gebesserten Patienten keine wesentliche Änderung ihrer TSH- bzw. Δ TSH-Werte zeigten (27).

Das bedeutet, daß unser Ergebnis wohl tatsächlich auf den Einfluß der Lithium-Medikation zurückzuführen ist.

4.3. Überwachung der Schilddrüsenfunktion:

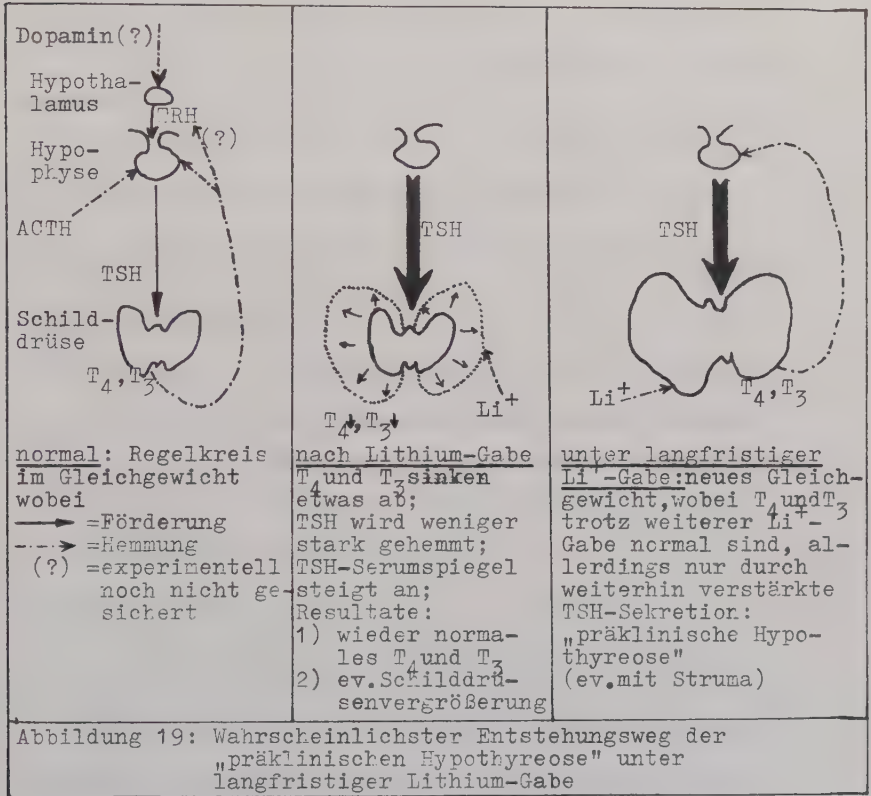
Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Frage gewesen, ob im Rahmen der Schilddrüsenüberwachung von Lithiumpatienten die Anwendung des TRH-Tests erforderlich ist oder ob die Aussagekraft einfacherer Methoden ausreicht.

Der Vergleich der Patienten ohne Struma mit den Patienten mit Struma hinsichtlich der peripheren (T_4 , T_3) bzw. zentralen Schilddrüsenhormone (TSH) hatte keinen Unterschied ergeben. Das heißt: Die Struma-Größe scheint nicht von der im engeren Sinne endokrinen Situation abzuhängen. Man kann darin eine Bestätigung der allgemein verbreiteten Auffassung sehen, derzufolge Lithium-induzierte Strumen meist euthyreot sind (61) und andererseits Lithium-induzierte Hypothyreosen keineswegs immer mit Struma einhergehen (37). Das bedeutet, daß durch bloße klinische Untersuchung - also Inspektion und Palpation der Schilddrüse - kein ausreichendes Bild von der Schilddrüsenfunktion gewonnen werden kann.

Die beiden peripheren Hormone T_4 und T_3 wiesen eine stark positive Korrelation miteinander auf. T_3 -Anstieg als kompensatorisches Geschehen bei Absinken von T_4 scheint demnach in unserm Patientenkollektiv keine oder keine wesentliche Rolle zu spielen.

Darüberhinaus kann überhaupt festgestellt werden, daß sich die Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion durch Lithium nicht in einer Veränderung der peripheren Hormone niederschlug, sondern hauptsächlich in einer Erhöhung von TSH. Diese Konstellation - erhöhte TSH-Werte bei normalen peripheren Hormonen - wird auch als „präklinische Hypothyreose“ bezeichnet (9). Damit soll ausgedrückt werden, daß der Patient sich in einem Zustand befindet, in dem er zwar noch keine gröberen Funktionsstörungen und damit auch noch keine manifesten klinischen Symptome aufweist, trotzdem aber diskrete Veränderungen zeigt, welche - sollten sie weiter fortschreiten - schließlich bis zur hypothyreoten Dekompensation (d.h. mit Erniedrigung der peripheren Schilddrüsenhormone und den bekannten klinischen Hypothyreosezeichen) führen können. Mit andern Worten: Bei der „präklinischen Hypothyreose“ handelt es sich um ein

Syndrom, dessen Erkennung zur Einleitung von sekundär präventiven Maßnahmen (Schilddrüsenhormon-Substitution) führen soll (Abb. 19).



Damit ist auch gesagt, daß sich die Überwachung der Schilddrüsenfunktion bei Lithiumpatienten nicht auf die Untersuchung der peripheren Hormone beschränken

darf. Vielmehr sollte mindestens der basale TSH-Wert bestimmt werden. Obwohl allerdings Basal-TSH und Δ TSH untereinander hoch signifikant korrelieren ($p < 0,001$), konnten wir 12 Patienten mit erhöhtem Δ TSH bei normalem Basal-TSH finden. Für diese 12 Patienten hätte also bloße Messung von Basal-TSH nicht zur Aufdeckung ihrer präklinischen Hypothyreose geführt.

Dagegen dürfte die routinemäßige Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper weder finanziell möglich noch aus sachlichen Gründen nötig sein, da von 74 Patienten nur 6 Patienten (= 8%) einen meist mäßig erhöhten Antikörper-Titer aufwiesen. 3 der 6 Patienten hatten einen erhöhten TSH-Spiegel. Da kein Patient der Kontrollgruppe Schilddrüsen-Autoantikörper zeigte, kann aus unserm Befund gefolgert werden, daß langfristige Lithium-Gabe möglicherweise zu immunologischen Reaktionen in der Schilddrüse führt. Damit stimmen wir mit Deniker et al. (15) überein, der bei 19% seiner Lithiumpatienten, aber nur bei 7,5% seiner Kontrollpatienten Schilddrüsen-Autoantikörper gefunden hatte. Allerdings sind noch genauere Studien erforderlich, die Patienten vor und während Lithiumbehandlung langfristig hinsichtlich ihrer Schilddrüsen-Autoantikörper verfolgen, zumal die klinische Wertigkeit dieser Autoantikörper noch keineswegs klar ist.

4.4. Schilddrüsenfunktion in der Untersuchungsgruppe - mögliche Einflüsse:

4.4.1. Geschlecht:

Östrogene führen zu einem Anstieg des TSH-Spiegels (18, 28, 70). Von 4 Patientinnen, die Östrogenhaltige Präparate einnahmen, wiesen 2 Patientinnen erhöhte Δ TSH-Spiegel auf (27,7 bzw. 37,1 μ U/ml). Dennoch konnten wir bei unserm Patientengut keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Schilddrüsenhormone feststellen. Eine mögliche Erklärung stellt die Tatsache dar, daß sich ein relativ großer Teil unsrer Patientinnen (Durchschnittsalter 45,6 $\pm$ 13,04 Jahre; von den 56 Frauen waren 32 Frauen älter als 45 Jahre) bereits im Klimakterium oder in der Postmenopause befindet.

4.4.2. Alter:

Jenseits des 50. Lebensjahres soll die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel durch TRH physiologischerweise abnehmen (70). Trotzdem ließ sich bei unsern Patienten keine Korrelation zwischen Schilddrüsenhormonen und Alter nachweisen.

4.4.3. Blutchemie:

4.4.3.1. Cholesterin: Daß sich keine Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Cholesterin-Spiegel zeigen

ließ, ist verständlich: Es handelte sich bei dem von uns feststellbaren Einfluß von Lithium auf die Schilddrüse ja nicht um die Ausbildung von Hypothyreosen, sondern - viel diskreter - um die Ausbildung von präklinischen Hypothyreosen.

4.4.3.2. Natrium und Kalium: Die Elektrolyte Natrium und Kalium im Serum wiesen ebenfalls keine Beziehung zur Schilddrüsenfunktion auf. Dieser Befund stimmt mit der Mitteilung von Losse (48) überein, der weder bei hyper- noch bei hypothyreoten unbehandelten Patienten eine Veränderung der Natrium- bzw. Kalium-Serum-Spiegel fand; allerdings berichtet er von deutlich erhöhtem Natrium- und gering erhöhtem Kaliumgehalt der Erythrozyten bei hyperthyreoten Patienten und von umgekehrten Verhältnissen bei hypothyreoten Patienten. Der intraerythrozytäre Natrium- bzw. Kaliumwert wurde jedoch in unsrer Studie nicht bestimmt. Daß wir zwischen den Serum-Kalium-Spiegeln und der Schilddrüsenfunktion keine Beziehung feststellen konnten, gewinnt durch die Mitteilung einer indischen Arbeitsgruppe (30) an Interesse, derzufolge der Serum-Kalium-Spiegel nach Lithiumgabe während der Remissionszeit ansteigen und später wieder auf den Ausgangswert zurückkehren, bei einem Rückfall während der weiteren Lithiumgabe jedoch wieder ansteigen soll. Das würde bedeuten, daß

bei einem auf Lithium-Langzeitbehandlung eingestellten Patienten der Kalium-Serum-Spiegel als Indikator für die psychische Stabilität des Patienten dienen kann. Wenn dem so ist, können wir aus der fehlenden Korrelation zwischen Serum-Kalium und TSH schließen, daß sich präklinisch hypothyreote und euthyreote Patienten psychopathologisch wahrscheinlich nicht wesentlich unterscheiden. Dies entspricht auch unserm Befund, daß zwischen v.Zeressen-Scores und Δ TSH keine Korrelation besteht.

- 4.4.3.3. Harnstoff und Kreatinin: Mit einer durch Lithium verursachten Störung der Nierenfunktion oder -morphologie ist nach Ayd (3) in 15 bis 20% der Lithium-Langzeitpatienten zu rechnen. Möglicherweise hängen diese renalen Nebenwirkungen von Lithium mit dessen Hemmwirkung auf das Antidiuretische Hormon (ADH) zusammen; diese ADH-Hemmung soll durch eine Hemmung des cyclischen AMP durch Lithium zustandekommen (19). Da andererseits der Angriffspunkt von Lithium auch an der Schilddrüse das cyclische AMP sein soll (37), wäre denkbar, daß Lithiumpatienten einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsen- und Nierenparametern zeigen. In unsrer Studie konnte ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden: Weder Harnstoff noch Kreatinin korrelierte mit einem der

Schilddrüsenhormone. Allerdings wären hier der Durstversuch nach Volhard und die Messung der Kreatinin-Clearance geeignetere Parameter der Nierenfunktion als Harnstoff- und Kreatinin-Serum-Spiegel, weil eine ADH-Hemmung mit nachfolgendem Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Niere auch ohne Erhöhung von Harnstoff bzw. Kreatinin einhergehen kann. Die Durchführung des Durstversuchs oder die Bestimmung der Kreatinin-Clearance wäre jedoch im Rahmen unserer Studie zu aufwendig gewesen. Immerhin läßt sich aus den gewonnenen Harnstoff- bzw. Kreatinin-Werten ableiten, daß unsere Lithiumpatienten zumindest keine extremen Nierenfunktionsstörungen aufweisen. Da es sich im übrigen bei sämtlichen 5 Patienten mit erhöhtem Kreatinin um Männer handelte, wären diese Kreatinin-Werte zwanglos als Muskel-Kreatinin aufzufassen, was durchaus mit völlig normaler Nierenfunktion vereinbar ist.

4.4.4. Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Lithium selbst:

4.4.4.1. Lithium-Präparat: Unsere Untersuchung konnte eine stärkere antithyreoidale Wirkung von Lithium Duriles^R als von Quilonum retard^R oder Hypncrex^R statistisch wahrscheinlich machen ($p < 0,05$). Allerdings ist dieser Befund wegen der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen nur mit Vorsicht hinzunehmen:

Die Zahl der Patienten mit Quilonum retard^R betrug $n = 70$, Lithium Duriles^R erhielten $n = 13$ Patienten und Hypnorex^R gar nur $n = 5$ Patienten. Zur Sicherung des Befunds ist daher eine neue Untersuchung erforderlich, die von drei streng randomisierten Gruppen ausgeht. Wenn wir trotzdem den Befund als Hypothese aufrechterhalten, können wir ihn folgendermaßen erklären: Sowohl bei Quilonum retard^R als auch bei Hypnorex^R handelt es sich um Lithium-Karbonat-Präparate, während Lithium Duriles^R ein Lithium-Sulfat-Präparat darstellt. Beide Karbonat-Präparate führen zu etwa gleichen Δ TSH-Werten, dagegen führt das Sulfat-Präparat zu deutlich höheren Δ TSH-Werten. Da sich die Lithium-Spiegel zwischen den drei Präparaten praktisch nicht unterscheiden, können wir ausschließen, daß die unterschiedliche Schilddrüsenaffektion auf eine unterschiedlich starke Wirkung des Kations zurückzuführen sei. Möglicherweise wirkt das Sulfat von Lithium Duriles^R ähnlich auf die Schilddrüse wie schwefelhaltige Thyreostatika (z.B. im Kohl, Thiouracil, viele Sulfonamide etc.) (38). Sollte sich diese Hypothese in späteren Untersuchungen bestätigen, hätte das zweifellos Folgen für die weitere Praxis der Lithiummedikation.

4.4.4.2. Intra-/extrazellulärer Lithiumspiegel: Emerson et al. (17) hatten zwischen den TSH-Spiegeln und den Lithium-Serum-Spiegeln keine Korrelation finden können. Unsere Studie zeigte, daß TSH (genauer: die TSH-Stimulierbarkeit durch TRH) auch nicht mit dem intra-/extrazellulären Lithiumquotienten korreliert. Daß die fehlende Korrelation nicht durch Unregelmäßigkeit in der Tabletteneinnahme vorgetäuscht ist, ist gewährleistet, weil als Lithiumwert der Durchschnitt aus den jeweiligen Lithiumwerten des letzten halben Jahres genommen wurde. Der intra-/extrazelluläre Quotient im steady-state gilt als intraindividuell sehr stabil. Man nimmt eine genetische Komponente an. Da sein Zustandekommen über zellmembranständige Transportmechanismen vermittelt ist (26), wäre denkbar, daß ein Zusammenhang des Lithiumquotienten mit der Hemmung der TSH-sensitiven Adenylat-Cyclase besteht bzw. - als deren Ausdruck - mit den TSH-Werten. Wie dargestellt, ließ sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht herstellen.

4.4.4.3. Lithiumdauer: Die Dauer der Lithiumbehandlung korrelierte nicht mit den Schilddrüsenwerten. Auch hier sei zur Erklärung auf die Arbeit an der Münchner Universitätsnervenklinik (27) verwiesen. Dort wurde festgestellt, daß die Veränderung der

Schilddrüsenfunktion durch Lithium im wesentlichen innerhalb der ersten drei Monate (die in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen wurden, da es hier um die Langzeiteffekte von Lithium auf die Schilddrüse geht) erfolgt, um sich dann auf dem neuen Niveau wieder einzupendeln. Diese Sichtweise stimmt auch mit der Untersuchung von Gershon und Shopsin (24) überein, die für die peripheren Schilddrüsenhormone ein Minimum in der zweiten bis dritten Woche der Lithiumgabe und eine erneute Stabilisierung nach zwei bis drei Monaten gezeigt hatten.

4.4.5. Zusatzmedikation:

Eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion ließ sich weder für zusätzlich zum Lithium gegebene Neuroleptika noch für Antidepressiva zeigen. In der Literatur finden sich zu den Neuroleptika widersprüchliche Berichte: Sowohl über verstärkte (40, 41) als auch über verminderte (13, 43) als auch über unveränderte TSH-Stimulierbarkeit durch TRH nach Neuroleptika-Gabe (43, 64, 72) wurde berichtet. An der Universitätsnervenklinik München untersuchten wir in einer Studie (51) die Schilddrüsenfunktion bei 9 akut schizophrenen Patienten vor und während neuroleptischer Behandlung sowie 22 chronisch schizophrene Patienten, welche seit 6 bis 21 Jahren

hospitalisiert und neuroleptisch behandelt worden waren. Weder die peripheren noch die zentralen Schilddrüsenhormone veränderten sich bei den akut schizophrenen Patienten im Verlauf der neuroleptischen Behandlung. Die Schilddrüsenhormone der chronisch schizophrenen Patienten befanden sich alle innerhalb der Norm. Das Ergebnis dieser Studie deckt sich also mit dem der vorliegenden Untersuchung.

Zu den Antidepressiva findet sich eine Arbeit, die über einen TSH-Anstieg unter Antidepressiva-Behandlung berichtet (47); dagegen konnten andere Autoren keine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch Antidepressiva feststellen (6, 8, 33, 45, 27). Wenn wir also schlußfolgern, daß Antidepressiva mit hoher Wahrscheinlichkeit die Schilddrüsenfunktion nicht beeinflussen, ist damit gleichzeitig eine zusätzliche Rechtfertigung unserer Kontrollgruppe gegeben: Abgesehen davon, daß es aus ethischen Gründen nicht möglich ist, „Kontrollpatienten“ unbehandelt zu lassen, kann auch davon ausgegangen werden, daß die antidepressive Medikation dieser Patienten das Untersuchungsergebnis nicht wesentlich verfälscht hat.

4.4.6. Elektroenzephalogramm:

Bei unsern 33 Lithiumpatienten unterschieden sich euthyreote und präklinisch hypothyreote Patienten hin-

sichtlich des Anteils von Patienten mit abnormem EEG praktisch nicht voneinander. Allerdings verzichteten wir in unserm Zusammenhang auf eine eingehende Analyse, zumal wir es ja nicht mit manifesten, sondern mit präklinischen Hypothyreosen zu tun haben. Zwar wird im EEG klinisch manifester Hypothyreose-Patienten häufig eine Verlangsamung des Grundrhythmus gefunden (63). Eine generelle Korrelation zwischen der Schwere der Hypothyreose und dem Grad der Allgemeinveränderung im EEG soll jedoch nicht bestehen (56).

4.4.7. Psychiatrische Diagnose:

Die TSH-Stimulierbarkeit durch TRH ist bei Depressiven oft vermindert (z.B. 22, 67). Manche Autoren vermuten, daß diese verminderte TSH-Stimulierbarkeit mit der Schwere der Depression korreliert und daher nach klinischer Besserung ebenfalls normalisiert sei (ibid.). Andre Autoren teilen diese Ansicht nicht; sie vertreten vielmehr die Meinung, daß die meisten Patienten, die in der depressiven Phase eine verminderte TSH-Stimulierbarkeit gezeigt haben, diese verminderte TSH-Stimulierbarkeit auch nach klinischer Besserung beibehalten (Überblick bei 58). Für die akute Phase wurden Cortisol-Spiegel im Serum nachgewiesen, die deutlich über den Werten bei Gesunden liegen (z.B. 49). Als Grund dafür nimmt man für endogene Depressionen eine Aufhe-

bung des zentralen Einflusses hemmender Neurone über CRH- (= Corticotropin Releasing Hormone) ACTH (= Adrenocorticotropes Hormon) auf die Cortisol-Freisetzung an (49). Andererseits haben verschiedene Untersuchungen eine inverse Beziehung zwischen ACTH und TSH gezeigt (Überblick z.B. bei 20). Folglich könnte man für die Krankheitsphase annehmen, daß die niedrigen TSH-Spiegel bei endogen depressiven Patienten Folge erhöhter ACTH-Spiegel sind, die wiederum möglicherweise als Folge von Störungen der postsynaptischen Rezeptoren (49) auftreten. Dagegen liege beispielsweise bei neurotischer Depression keine postsynaptische Störung vor, und daher führen die erhöhten Cortisol-Spiegel über negative Rückkopplung zu einer ACTH-Erniedrigung. Deshalb ist bei neurotisch depressiven Patienten kein erniedrigtes, sondern eher erhöhtes TSH zu erwarten. Falls diese Erwartung zutrifft, müßte es folglich für die akute Krankheitsphase (in Übereinstimmung mit 22, 67, 58 usw.) möglich sein, mittels TRH-Test endogene von neurotischen Depressionen zu differenzieren. Dagegen dürfte der Test untauglich sein zur Differenzierung postsynaptischer Störungen untereinander. Unsere Lithiumpatienten befanden sich zum Zeitpunkt der TRH-Tests nicht in einer akuten Krankheitsphase, sondern in mehr oder weniger gebessertem Zustand. Wir

konnten im TRH-Test keinen Unterschied zwischen den verschiedenen diagnostischen Gruppen finden. Bezieht man dieses Ergebnis auf das oben Gesagte, so stößt man auf zwei Erklärungsmöglichkeiten:

- 1) Entweder eine verminderte TSH-Stimulierbarkeit ist nur in der akuten Krankheitsphase vorhanden. Für diese Möglichkeit spricht, daß die Cortisol-Erhö-
hung nach klinischer Besserung verschwindet (49). Falls also dem angenommenen Mechanismus (inverse Beziehung zwischen ACTH und TSH) Bedeutung zukommt, müßte sich die TSH-Stimulierbarkeit mit der klinischen Besserung ebenfalls normalisieren.
- 2) Oder die verminderte TSH-Stimulierbarkeit ist auch nach klinischer Besserung vorhanden. Für diesen Fall wäre ein anderer (unbekannter) Mechanismus für die verminderte TSH-Stimulierbarkeit anzunehmen. Allerdings wäre auch dieser Fall mit unserm Ergebnis vereinbar, da wir in unsern Vergleich keine neurotisch depressiven Lithiumpatienten einbeziehen konnten; vielmehr haben wir verschiedene „endogene“ affektive Störungen miteinander verglichen. Zur weiteren Abklärung dieses Problems sind Verlaufsuntersuchungen über TSH bei verschiedenen affektiven Störungen während der akuten Krankheitsphase und bei Besserung des klinischen Befunds (mit und ohne Li-

thium-Behandlung) auch in Bezug auf Cortisol und ACTH nötig. Einen Ansatz in dieser Richtung stellen auch Untersuchungen über die Chronobiologie von TSH bei Depressiven dar, wie sie zur Zeit u.a. an der Universitätsnervenklinik München unternommen werden.

4.4.8. Psychischer Befund:

4.4.8.1. Depressive Verstimmung am Testtag: Verschiedentlich wurde über einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen auf Lithium („Lithium responders“ versus „lithium non-responders“) und dem Wert des intra-/extrazellulären Lithiumquotienten berichtet (50). Wir konnten diese These in der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Selbstverständlich ist zur Erfassung der klinischen „response“ auf Lithium eine langfristige Beobachtung der Patienten nötig. Ein nur an einem Tag gewonnener Befund ist dagegen nur sehr begrenzt aussagekräftig. Allerdings wird diese begrenzte Aussagekraft unsres Ergebnisses durch die relativ große Patientenzahl ($n = 67$) wieder etwas ausgeglichen. Schwerer dürfte der Einwand wiegen, daß wir den psychiatrischen Zustand der Patienten lediglich mit einem Instrumentarium gemessen haben, das depressive Verstimmungszustände erfaßt, nicht aber manische oder schizoaffektive Symptome.

Dieser Einwand trifft allerdings nicht das Ergebnis, daß kein Zusammenhang zwischen v.Zerssen-Scores und insbesondere Δ TSH gefunden wurde. Denn diese Korrelationsberechnung war ja durch die (bereits in 4.4.7. ausführlich diskutierte) These veranlaßt, derzufolge die TSH-Stimulierbarkeit umso geringer, je schwerer die Depression sei.

4.4.8.2. Somatische Beschwerden am Testtag: Sämtliche Lithium-Serum-Spiegel befanden sich unterhalb von 1,2 mval/l (0,43 bis 0,97 mval/l), was als obere Grenze des therapeutischen Bereichs gilt; Intoxikationsercheinungen treten meist erst ab Lithium-Serum-Spiegel von 1,5 mval/l auf (25). Dennoch treten auch schon im therapeutischen Bereich Nebenwirkungen auf. Zumindest in diesem Bereich scheinen Nebenwirkungen jedoch nicht direkt mit dem Lithium-Spiegel in Beziehung zu stehen, wie die fehlende Korrelation zwischen den Lithium-Spiegeln und den Lithiumnebenwirkungs-Scores in der vorliegenden Untersuchung zeigt. Interessanterweise korrelierten aber die Lithiumnebenwirkungs-Scores mit den v.Zerssen-Scores. Entsprechendes galt für die Hyper- bzw. Hypothyreose-Scores, die zwar nicht mit den Laborparametern der Schilddrüsenfunktion, wohl aber mit den v.Zerssen-Scores korrelierten. Was folgt daraus?

Erstens folgt daraus, daß Beschwerden, die man üb-

licherweise als Lithiumnebenwirkungen interpretiert, - vorausgesetzt, der Lithium-Spiegel befindet sich nicht über dem therapeutischen Bereich - nicht in jedem Falle eine Verminderung der Lithiumdosis erfordern müssen. Vielmehr können solche Beschwerden auch als Ausdruck einer Depression - sei es als noch nicht überwundene Nachwirkung der letzten Phase, sei es als neue Schwankung - auftreten.

Zweitens folgt, daß die üblicherweise verwendeten Kriterien zur klinischen Diagnose einer Schilddrüsenfunktionsstörung nicht speziell für Schilddrüsenfunktionsstörungen valide sind, sondern ebenso eine depressive Verstimmung anzeigen können. Treten also unter einer Lithium-Behandlung „hypothyreote“ Symptome auf, ist zur Differentialdiagnose ein TRH-Test indiziert.

4.4.8.3. Psychiatrischer Zustand ohne und mit Schilddrüsenhormon-Substitution: Bei allen 6 Patienten, deren psychiatrischer Befund vor und mit Novothyral^R ausgewertet werden konnte, besserte sich der TRH-Test-Befund unter Novothyral^R; Anlaß der Hormon-Gabe war ja der Befund „präklinische Hypothyreose“ gewesen. 3 der 6 Patienten zeigten unter Novothyral^R einen besseren Remissionsindex als vor der Novothyral^R-Gabe. Allerdings fand sich bei allen drei Patienten eine entgegengesetzte Tendenz der v.Zerssen-Scores. Bei zwei der drei Pa-

tienten läßt sich dieser Widerspruch durch die Tatsache abschwächen, daß sie teilweise (ICD-Nr. 296.3) oder bei jeder Phase (ICD-Nr. 296.1) manische Symptome boten, die zwar im Remissionsindex, nicht jedoch in den v.Zerssen-Scores widergespiegelt werden. Insofern sind die v.Zerssen-Scores zur Validierung des Remissionsindex ungeeignet. Eine Schlußfolgerung aus dem Befund zu ziehen, ist sicher übereilt. Die Validität des Remissionsindex ist noch nicht erwiesen. Die Patientenzahl (n = 6) ist zu gering. Die Beurteilung des psychischen Zustands der Patienten, die ja jeder Medikation vorausgeht, erfolgte „offen“, also nicht „blind“, weil der behandelnde Arzt gleichzeitig derjenige war, der Novothyral^R verordnete und derjenige, der eventuelle Zusatzmedikamente verschrieb. Als „offene“ Methode muß die Remissionsindex-Bestimmung auch dem Patienten gegenüber bezeichnet werden: Das Einverständnis der Patienten zur Durchführung des TRH-Tests wurde höchstwahrscheinlich zu einem gewissen Teil auch unter der - von uns nicht gezielt hergestellten - Vorstellung erklärt, daß sich möglicherweise nicht nur einfach eine Störung der Schilddrüsenfunktion finden lasse, sondern eben damit auch eine körperliche Ursache des seelischen Leidens; eine solche Vorstellung könnte zu einem nicht unerheblichen Placebo-

Effekt der Novothyral^R-Gabe geführt haben. Andererseits ist das Ergebnis durchaus nicht so eindeutig negativ (Besserung des Remissionsindex in 3 von 6 Fällen), daß ein psychiatrischer Nutzen der Schilddrüsenhormon-Substitution - zumindest bei „präklinisch hypothyreoten“ Patienten - ausgeschlossen werden kann.

4.5. Schlußfolgerungen:

Unsre Untersuchung konnte die bekannte antithyreoidale Wirkung der Lithiumbehandlung affektiver Psychosen bestätigen. Entsprechend der Herkunft unserer Patienten aus einem endemischen Strumagebiet lag die Häufigkeit abnormer Schilddrüsenbefunde (ca. 40% erhöhte Δ TSH-Werte, ca. 60% Struma) jedoch weit über den meisten Häufigkeitsangaben in der Literatur. Allerdings handelte es sich bei den meisten Störungen der Schilddrüse unserer Lithiumpatienten um noch nicht klinisch manifeste, sondern um sog. „präklinische“ Hypothyreosen.

In einem endemischen Strumagebiet bringt eine Lithium-Behandlung also zusätzliche Risiken für die Schilddrüse mit sich und erfordert daher eine aufmerksame endokrinologische Überwachung. Zu diesem Zweck kann entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie weder die bloße klinische Untersuchung noch

die alleinige Messung der peripheren Schilddrüsenhormone (T_4 , T_3) als ausreichend angesehen werden. Vielmehr sollte wenigstens der Basal-TSH-Wert ermittelt werden. Eine vollständige Erfassung der endokrinologischen Risikopatienten gelingt allerdings nur mit Durchführung des TRH-Tests.

Bei einer ästhetisch störenden oder sich vergrößernden Struma oder bei der Struma älterer Patienten ist eine Schilddrüsenhormon-Behandlung meist eindeutig indiziert, ebenso bei erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormonen. Liegt dagegen nur eine „präklinische Hypothyreose“ vor, so ist noch nicht entscheidbar, ob sie überhaupt behandelt werden sollte, zumal unsere Studie zeigt, daß das Ergebnis des TRH-Tests einige Monate später nur in weniger als 50% stabil bleibt und sich immerhin in fast 30% spontan bessert. Emerson (17) berichtet sogar über eine Spontannormalisierung bei 50% seiner Patienten. Hinzu kommt, daß man ganz allgemein (insbesondere bei ambulanten Patienten im Interesse einer möglichst hohen Wahrscheinlichkeit der zuverlässigen Medikamenteneinnahme) ohne Zusatzmedikation auszukommen versuchen und eine Monotherapie anstreben sollte.

Ehe zur Lithiummedikation ohne eindeutige endokrine Indikation lediglich aufgrund einer „präklinischen

Hypothyreose" Schilddrüsenhormone hinzuverordnet werden, sollte daher in einer Doppelblindstudie geklärt werden, inwieweit eine Wirkung von exogen zugeführten Schilddrüsenhormonen auf die affektive Symptomatik besteht. Immerhin konnte unsere Untersuchung eine solche Wirkung nicht völlig ausschließen. Bisher kann aber eine generelle prophylaktische Schilddrüsenhormon-Gabe bei Lithiumbehandlung auch nicht in endemischen Strumagebieten als angezeigt angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG:

In der Literatur wird über eine Reihe von Arbeiten berichtet, in denen nachgewiesen werden konnte, daß durch eine Lithiumtherapie eine (meist euthyreote) Struma und in seltenen Fällen eine Hypothyreose entstehen kann. Dabei weichen jedoch die Häufigkeitsangaben stark voneinander ab. Die vorliegende Studie untersucht deshalb die Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Lithium-Langzeitpatienten, die in einem endemischen Struma-Gebiet (Bayern) leben.

Untersucht wurden 88 ambulante Patienten (56 Frauen, 32 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren, die im Mittel seit 27 Monaten mit Lithium behandelt worden waren und ~~einen~~ durchschnittlichen Lithium-Serum-Spiegel von 0,7 mval/l aufwiesen. 48% der Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung zusätzlich mit Antidepressiva oder mit Neuroleptika behandelt.

Als Kontrollgruppe dienten 40 affektiv erkrankte stationäre Patienten (27 Frauen, 13 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 43 Jahren, die nicht mit Lithium, jedoch meist mit anderen Psychopharmaka

(vorwiegend mit Antidepressiva) vorbehandelt waren.

Zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion wurden die Patienten internistisch und neurologisch untersucht mit Strumabeurteilung durch Inspektion und Palpation; die Struma-Stadieneinteilung erfolgte entsprechend der WHO-Nomenklatur. Außerdem wurden Labortests durchgeführt (RIA- T_3 , Gesamt- T_4 , Schilddrüsen-Autoantikörper, Basal-TSH und TSH nach Stimulation mit 200 μ g TRH).

64% der Lithiumpatienten, aber nur 40% der Kontrollpatienten zeigten eine Struma. Während sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich der peripheren Schilddrüsenhormone (T_4 , T_3) praktisch nicht unterschieden, ergab der TRH-Test ein signifikantes Überwiegen erhöhter TSH-Werte in der Lithiumgruppe: Hier betrug Basal-TSH durchschnittlich 2,9 μ U/ml, TSH nach TRH-Stimulation durchschnittlich 22,2 μ U/ml; die entsprechenden TSH-Werte lagen in der Kontrollgruppe bei 2,0 bzw. 13,2 μ U/ml ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,005$ nach t-Test). 34 Patienten der Lithiumgruppe (39%), aber nur 4 Patienten der Kontrollgruppe (10%) wiesen eine erhöhte TSH-Stimulierbarkeit durch TRH auf und hatten damit eine zumindest „präklinische“ Hypothyreose. Schilddrüsen-Autoantikörper waren bei 6 Lithiumpatienten, aber bei keinem Kontrollpatienten nachweisbar.

Die Häufigkeit erhöhter Δ TSH-Werte zeigte keinen

eindeutigen Zusammenhang mit der Dauer der Lithium-Behandlung. Auch ein Einfluß von zusätzlich zu Lithium gegebener antidepressiver bzw. neuroleptischer Medikation auf die Schilddrüse ließ sich nicht bestätigen. Dagegen ergaben sich Hinweise, daß Lithium-Sulfat (Lithium Duriles^R) möglicherweise eine stärkere antithyreoidale Wirkung besitzt als Lithium-Carbonat (Quilonum retard^R, Hypnorex^R). Auf die Frage, ob eine zusätzliche Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon eine günstige Wirkung auf die psychiatrische Symptomatik hat, erlaubt unsere Untersuchung noch keine eindeutige Antwort.

Aus unserer Arbeit ergibt sich, daß zwar die klinische Bedeutung erhöhter TSH-Werte im TRH-Test unter einer Lithiumtherapie noch nicht ausreichend geklärt ist. Dennoch ist es erforderlich, die Schilddrüsenfunktion vor und während einer Lithiumtherapie in größeren Abständen zu überprüfen, wobei weder bloße klinische Untersuchung noch die Beschränkung auf T_4 - und T_3 -Bestimmung ausreicht. Das genaueste Bild liefert vielmehr der TRH-Test. Eine generelle prophylaktische Schilddrüsenhormongabe bei Lithiumpatienten kann jedoch auch nicht in endemischen Strumagebieten als angezeigt angesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Allgöwer, M. (Hg.): Allgemeine und spezielle Chirurgie. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, S. 295 (1976)
- (2) Ames Company (Hg.): Tetralute^R ¹²⁵J Reagent Kit for Quantitative Determination of Total Thyroxine in Serum. Israel (1974)
- (3) Ayd, F.J.: Lithium-induced kidney damage: An Update. Intern. Drug Ther. Newsletter 5, 17 (1978)
- (4) Baastrup, P.C.: The use of lithium in manic depressive psychosis. Comprehensive Psychiat. 5, 396 (1964)
- (5) Benkert, O., A. Gordon, D. Martschke: The Comparison of Thyrotropin Releasing Hormone, Luteinising Hormone-Releasing Hormone and Placebo in Depressive Patients Using a Double-Blind Cross-Over Technique. Psychopharmacologia 40, 191 (1974)
- (6) Bennett, J.L., L.D. Hamilton: Effects of chlorpromazine in combination with activating drugs on thyroid function tests. J. Neuropsychiatry 3, 118 (1961)
- (7) Berens, S. C., J. Wolff: The endocrine effects of lithium. In: F. N. Johnson (Hg.): Lithium, Research and Therapy. Academic Press, London - New York - San Francisco, S. 443 (1975)

- (8) Blumberg, A. G., D. F. Klein: Chlorpromazine-pro-cyclidine and imipramine: Effects on thyroid function in psychiatric patients. Clin. Pharmacol. Ther. 10, 350 (1969)
- (9) Bottermann, P., B. Wasilewski, H. Steinböck, R. Kohl, W. Greil: Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit phasenhaft verlaufenden affektiven Erkrankungen (Zyklothymie) während Lithium-Behandlung. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 84, 1570 (1978)
- (10) Cade, J. F.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Australia 36, 349 (1949)
- (11) Cavalli-Sforza: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. G. Fischer, Stuttgart (1974)
- (12) Christian, W.: Klinische Elektroencephalographie, Lehrbuch und Atlas, Thieme, Stuttgart (1968)
- (13) Collu, R., J.-C. Jequier, G. Leboeuf, J. Letarte, J. R. Ducharme: Endocrine effects of pimozide, a specific dopaminergic blocker. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 981 (1977)
- (14) Coppen, A., S. Montgomery, M. Peet, H. Bailey: TRH in the treatment of depression. Lancet ii, 435 (1974)
- (15) Deniker, P., A. Eyquem, R. Bernheim, H. Loo, P. Delarue: Thyroid Autoantibody Levels during Lithium

- Therapy. Neuropsychobiology 4, 270 (1978)
- (16) Dorus, E., G. N. Pandey, J. M. Davis: Genetic determinant of lithium ion distribution. An in vivo monozygotic-dicygotic twin study. Arch. gen. Psychiat. 32, 1097 (1975)
- (17) Emerson, C. H., W. L. Dyson, R. D. Utiger: Serum Thyrotropin and Thyroxine Concentrations in Patients Receiving Lithium Carbonate. J. Clin. Endocrin. Met. 36, 536 (1973)
- (18) Faglia, G., P. Beck-Peccoz, C. Ferrari, B. Ambrosi, A. Spada, P. Travaglini: Enhanced plasma thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone following oestradiol administration in man. Clin. Endocr. 2, 207 (1973)
- (19) Forn, J.: Lithium and cyclic AMP. In: F. N. Johnson (Hg.): Lithium, Research and Therapy. Academic Press, London - New York - San Francisco, S. 485 (1975)
- (20) Fortier, C.: Interrelationships in the control of ACTH and TSH Secretion. In: Hormones and Brain Function, Budapest, S. 93 (1973)
- (21) Frazer, A., J. Mendels, S. K. Secunda: The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocyte measures. J. Psychiat. Res. 10, 1 (1973)
- (22) Furlong, F. W., G. M. Brown, M. F. Beeching: TRH:

- Differential antidepressant and endocrinological effects. Amer. J. Psychiat. 133, 1187 (1976)
- (23) Geisler, A., R. Klysner, P. Thams: Influence of Lithium on Hormonal Stimulation of Adenylate Cyclase. In: Johnson, F. N., S. Johnson (Hg.): Lithium in Medical Practice, Proceeding of the First British Lithium Congress, University of Lancaster, England, 15 - 19 July 1977, MTP Press Limited, S. 159 (1978)
- (24) Gershon, S., B. Shopsin: Lithium, its role in psychiatric research and treatment. Neuropsychopharmacology Research Unit, Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, New York, S. 118 (1973)
- (25) Greil, W.: Therapie mit Lithiumsalzen und Rezidivverhütung bei phasischen Psychosen. Therapiewoche 27, 1286 (1977)
- (26) Greil, W., F. Eisenried, E. F. Becker, J. Duhm: Interindividual Differences in the Na^+ -Dependent Li^+ Countertransport System and in the Li^+ Distribution Ratio across the Red Cell Membrane among Li^+ -Treated Patients. Psychopharmacology 53, 19 (1977)
- (27) Greil, W., B. Wasilewski, R. Hofer: Studie zur Schilddrüsenfunktion während der Einstellung stationärer Patienten auf Lithiumsalze. Im Druck (1980)
- (28) Hall, K., J. Amos, B. J. Crmston: Radioimmunoassay

- of human serum thyrotrophin. Brit. med. J. I, 582 (1971)
- (29) Hamilton, M.: Clinical Evaluation of Depressions: Clinical Criteria and Rating Scales, Including a Guttman Scale. In: Gallant, D. M., E. M. Simpson: Depression. Spectrum Publication, New York (1976)
- (30) Hariharasubramanian, N., S. P. Devi, A. V. Rao: Serum Potassium Levels During Lithium Therapy of Manic Depressive Psychosis. In: Johnson, F. N., S. Johnson (Hg.): Lithium in Medical Practice. Proceedings of the First British Lithium Congress, University of Lancaster, England. 15 - 19 July 1977. MTP, S. 205 (1978)
- (31) Hippus, H., H. Selbach: Das depressive Syndrom. Internationales Symposium, Berlin am 16. und 17. Februar 1968. Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, S. 624 (1969)
- (32) Hofmann, G., J. Grünberger, P. König, O. Presslich, R. Wolf: Die mehrjährige Lithiumtherapie affektiver Störungen. Langzeiteffekte und Begleiterscheinungen. Psychiatria clin. 7, 129 (1974)
- (33) Hollister, L. E., J. L. Bennett: Thyroid function and psychotherapeutic drugs. JAMA 185, 890 (1963)
- (34) Honbo, K. S., A. J. v. Herle, K. A. Kellett: Serum Prolactin Levels in Untreated Primary Hypo-

- thyroidism. *Am. J. Med.* 64, 782 (1978)
- (35) Horster, F. A., G. Klusmann, W. Wildmeister: Der Kropf, eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik? *Dtsch. Med. Wschr.* 100, 8 (1975)
- (36) Horster, F. A., W. Wildmeister, C. Böhm: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. *scripta medica merck* 2, 93 (1977)
- (37) Jefferson, J. W., J. H. Greist: *Primer of Lithium Therapy*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, USA, S. 169 (1977)
- (38) Karlson, P.: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*. G. Thieme, Stuttgart, S. 321 (1972)
- (39) Kastin, A. J., N. P. Plotnikoff, R. Hall, A. V. Schally: Hypothalamic Hormones and the Central Nervous System. In: Motta, M., P. G. Crosignani, L. Martini (Hg.): *Hypothalamic Hormones*. Academic Press, London - New York - San Francisco, S. 261 (1975)
- (40) Kirkegaard, C., N. Bjørum, D. Cohn, J. Faber, U. B. Lauridsen, J. Nerup: Studies on the influence of biogenic amines and psychoactive drugs on the prognostic value of the TRH stimulation test in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 2, 131 (1977)
- (41) Kirkegaard, C., N. Bjørum, D. Cohn, U. B. Lauridsen: Thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test

- in manic-depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 35, 1017 (1978)
- (42) Lal, S., N. P. V. Nair, H. Guyda: Effect of lithium on hypothalamic-pituitary dopaminergic function. Acta psychiat. scand. 57, 91 (1978)
- (43) Lamberg, B.-A., M. Linnoila, R. Fogelholm, M. Olkinuora, P. Kotilainen, P. Saarinen: The Effect of Psychotropic Drugs on the TSH-Response to Thyroliberin (TRH). Neuroendocrinology 24, 90 (1977)
- (44) Larty Mc, D. G., J. E. O'Boyle, C. A. Spencer, J. G. Ratcliffe: Effect of Lithium on Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function in Patients with Affective Disorders. Brit. Med. J. 3, 623 (1975)
- (45) Leichter, S. B., L. Kirstein, N. D. Martin: Thyroid function and growth hormone secretion in amitriptyline-treated depression. Am J. Psychiatry 134, 1270 (1977)
- (46) Lindstedt, G., P.-A. Lundberg, M. Tofft, H. O. Åkesson, R. Öhman: Serum Thyrotropin and Hypothyroidism during Lithium Therapy. Clinica Chimica Acta 48, 127 (1973)
- (47) Linnoila, M., J. Leppäluoto, T. Seppälä, T. Ranta: Serum gonadotropin and TSH levels after tricyclic antidepressants in healthy males. Acta Pharmacol. et Toxocol. 41, 285 (1977)

- (48) Losse, H., H. Zumkley: Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wassergehalt von Erythrozyten bei Hypothyreose. Med. Welt 33, 1717 (1964)
- (49) Matussek, N.: Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen. Nervenarzt 49, 569 (1978)
- (50) Mendels, J., A. Frazer: Lithium distribution in depressed patients: Implications for an alteration in cell membrane function in depression. In: Mendels, J. (Hg.): Psychobiology of depression. Spectrum Publ. Inc., New York, Chapt. 7 (1975)
- (51) Naber, D., H. Steinböck, W. Greil: Effects of Short and Long Term Neuroleptic Treatment on Thyroid Function. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Vol. 4, pp. 199 (1980)
- (52) Nielsen, J. L., A. Amdisen, S. Darling, E. B. Pedersen: Plasma Prolactin during Lithium Treatment. Neuro-psychobiology 3, 30 (1977)
- (53) Patel, Y. C., F. P. Alford, H. G. Burger: The 24-hour plasma thyrotropin profile. Clin. Sci. 43, 71 (1972)
- (54) Pfannenstiel, P.: Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Henning Berlin GmbH, Berlin, S. 20 (1975)
- (55) Pickardt, C. R.: Regulation der Schilddrüsenfunktion und ihre Beeinflussung durch endogene und exogene Faktoren. Therapiewoche 28, 5039 (1978)

- (56) Prandstätter, E.: Elektroenzephalographische Befunde bei Morbus Addison, Hypothyreose und Hyperparathyreoidismus. Inaugural-Dissertation, S. 25 (1975)
- (57) Prange, A. J., Jr., P. P. Lara, I. C. Wilson, L. B. Alltrop, G. R. Breese: Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet* ii, 999 (1972)
- (58) Prange, A. J., Jr.: Patterns of Pituitary Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Depressed Patients: A Review. In: Fenn, W. E. (Hg.): Phenomenology and Treatment of Depression. Spectrum Publications Inc. S. 1 (1977)
- (59) Schettler, G. (Hg.): Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. G. Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. I, S. 464 (1976)
- (60) Schou, M., N. Juel-Nielsen, E. Strömngren, H. Voldby: The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17, 250 (1954)
- (61) Schou, M., A. Amdisen, S. E. Jensen, T. Olsen: Occurrence of Goitre during Lithium Treatment. *Brit. Med. J.* 710 (1968)
- (62) Schou, M.: Heutiger Stand der Lithium-Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. *Nervenarzt* 45, 397 (1974).

- (63) Schwarz, K., P. C. Scriba: Endokrin bedingte Encephalopathien. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 72. Kongreß (1966)
- (64) Sekso, M., M. Solter, K. Banovac, B. Vižner, M. Petek: The effect of dopaminergic drugs on pituitary hormone release in normal subjects. *Acta Med. Jug.* 31, 321 (1977)
- (65) Takahashi, S., H. Kondo, M. Yoshimura, Y. Ochi: Antidepressant effects of TRH and plasma thyrotropin-levels in depression. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* 27, 305 (1973)
- (66) Takahashi, S., H. Kondo, M. Yoshimura, Y. Ochi: Thyroid Function Levels and Thyrotropin Responses to TRH Administration in Manic Patients Receiving Lithium Carbonate. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.* 29, 231 (1975)
- (67) Vogel, H. P., O. Benkert, R. Illig, B. Müller-Oerlinghausen, A. Poppenberg: Psychoendocrinological and therapeutic effects of TRH in depression. *Acta psychiat. scand.* 56, 223 (1977)
- (68) Weeke, J.: Circadian variation of serum thyrotropin level in normal subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 31, 337 (1973)
- (69) Wellcome Reagents Limited: Thyroglobulin Haemagglutination Test Kit. Printed by The Tabloid Press, Dartford England (1975)

- (70) Wenzel, K. W., H. Meinhold, M. Herpich, F. Adlkofer, H. Schleusener: TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsabhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen. *Klin. Wschr.* 722 (1974)
- (71) Williams, R. J. P.: The Chemistry and Biochemistry of Lithium. In: Gershon, S., B. Shopsin (Hg.): Lithium, its Role in Psychiatric Research and Treatment. Plenum Press, New York - London, S. 15 (1973)
- (72) Wode-Helgodt, B., P. Eneroth, B. Fyrö, B. Gullberg, G. Sedvall: Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 56, 280 (1977)
- (73) Zerssen, v., D.: Selbstbeurteilungs-Skalen zur Abschätzung des „subjektiven Befundes“ in psychopathologischen Querschnitt- und Längsschnitt-Untersuchungen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 217, 299 (1973)

LEBENS LAUF

Am 7. August 1954 wurde ich als Sohn des technischen Angestellten Hans Steinböck und seiner Frau Resi, geb. Vierlinger, in München-Pasing geboren. Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich von 1964 bis 1973 das mathematisch-naturwissenschaftliche Max-Planck-Gymnasium in Pasing und legte dort im Frühjahr 1973 das Abitur ab. Vom 1.7.1973 bis 30.4.1974 leistete ich an der Sanitätsakademie München Wehrpflicht. Von Sommersemester 1974 bis Wintersemester 1979/80 studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München Humanmedizin und bestand im Frühjahr 1980 das Staatsexamen. Während meines Praktischen Jahres war ich in der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern, in der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingolstadt sowie in der Universitätsnervenklinik München tätig. Seit 1. Juli 1980 arbeite ich als Vertragsarzt am Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren.

